La médecine nucléaire

La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie



Richard Zimmermann

EDP SCIENCES

La médecine nucléaire

La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie

Richard ZIMMERMANN

Illustrations de Pascal COUCHOT

EDP SCIENCES

17, avenue du Hoggar
Parc d'activités de Courtabœuf, BP 112
91944 Les Ulis Cedex A, France

Illustrations de couverture :
TEP (© Philips Medical Systems) ; cœur (© EDP Sciences) ;
préparation radionucléides et imagerie (© CIS bio international).

Imprimé en France

ISBN : 2-86883-865-0

À la mémoire de mon père

Cet ouvrage est dédié à tous les anonymes impliqués directement ou indirectement dans la mise à disposition de ces médicaments radiopharmaceutiques, qu'ils soient techniciens, cyclotronistes, pontiers, ingénieurs, pharmaciens, magasiniers, chauffeurs, chercheurs, chimistes, biologistes, cliniciens, scientifiques, documentalistes, technico-commerciaux, spécialistes de la radioprotection, de la qualité, de la logistique, de l'environnement, des affaires réglementaires, de la maintenance, … et sans qui les médecins nucléaires ne pourraient pas faire bénéficier leurs patients, souvent atteints de maladies très invalidantes et parfois considérées comme incurables, de ces produits peu connus, extrêmement complexes et particulièrement efficaces.

Préface

Richard Zimmermann fait partie de ceux qui sont convaincus des immenses possibilités qu'offre la médecine nucléaire. À une époque où le grand public entend parler de la Tomographie par Émission de Positons, à un moment où celle-ci semble donner un deuxième souffle à notre spécialité, il était intelligent de proposer un ouvrage didactique permettant de mieux comprendre ce qu'est la médecine nucléaire. En décrivant avec justesse mais dans un style accessible à tous, l'ensemble des aspects techniques, méthodologiques et pharmaceutiques, en parcourant les applications cliniques diagnostiques ou thérapeutiques, Richard Zimmermann a ainsi rédigé un ouvrage complet dans un style attrayant et compréhensif. Certain pourront y voir un support de valeur pour la formation de nos jeunes étudiants ou des internes de spécialité. D'autres pourront y trouver un support pour la promotion de cette discipline souvent mal connue. Cet ouvrage est à intégrer dans nos bibliothèques universitaires et à faire lire à tous ceux qui ont en charge la politique de santé.

Professeur Bourguet

Trésorier actuel de l'EANM

Directeur du Centre Régional de Lutte
contre le Cancer à l'hôpital de Rennes

Professeur des Universités

Introduction et définitions

La **médecine nucléaire** couvre le champ d'une pratique médicale utilisant les ressources de la science physique, ses machines et ses produits – nucléaire signifiant relatif au noyau de l'atome – pour agir dans un but à la fois diagnostique et thérapeutique. Dans les deux cas, une substance contenant un isotope radioactif ou **radionucléide** (on dit que la substance est marquée) est administré au patient. Celle-ci se dirige vers un tissu biologique ou un organe qu'elle reconnaît sélectivement. Le substrat ou **vecteur** organique ou biologique auquel est greffé ce radionucléide est conçu de telle façon qu'il favorise une concentration de ce radionucléide sur le tissu ou l'organe ciblé. La radioactivité émise par ce radionucléide sera alors mise à profit soit pour visualiser sa localisation (diagnostic), soit pour initier la détérioration des cellules environnantes (thérapie).

Le terme **radiotraceur** retransmet à la fois la notion de très faibles quantités de matière (traces) mise en œuvre et l'avantage permettant de suivre (à la trace) la distribution de la molécule dans l'organisme. Le choix du radionucléide, basé sur la nature du rayonnement émis, de ses propriétés physiques, énergie et période, et de ses propriétés chimiques, définira le mode d'utilisation de cette molécule, dite **radiopharmaceutique**. L'imagerie de diagnostic, appelée également **scintigraphie**, est réalisée à l'aide de substances marquées avec des isotopes émetteurs γ. L'évolution des technologies d'acquisition d'images associées à des outils informatiques puissants a permis la

mise au point des techniques de **tomographie**, images de coupes et tridimensionnelles. Les propriétés physico-chimiques de certains éléments radioactifs permettent de les injecter dans un but thérapeutique, en profitant de l'effet destructeur des rayonnements ionisants émis par la substance radiomarquée. On parlera de **radiothérapie vectorisée ou métabolique** quand ces vecteurs sont utilisés en association avec des radionucléides de thérapie, essentiellement émetteurs β^- ou α.

L'utilisation de radionucléides en tant que source externe de radioactivité, d'implants radioactifs temporaires pour la thérapie ou de générateurs de particules (neutronothérapie et protonthérapie) est du ressort de la **radiothérapie externe** et du domaine des radiothérapeutes, donc ne concerne pas ou peu les médecins nucléaires. Il en va de même pour la **brachythérapie** appelée aussi **curiethérapie** qui couvre le domaine des implants radioactifs internes, permanents ou non. Ces domaines seront néanmoins évoqués dans cet ouvrage. Enfin, l'utilisation de sources analogues (RX essentiellement) dans un but d'imagerie correspond au domaine de la **radiologie**.

La médecine nucléaire pour quoi faire ?

Après une cinquantaine d'années d'expérience et de pratique, la médecine nucléaire a atteint un tournant de son histoire. Les nouvelles modalités d'imagerie apparues sur le marché en ce début de siècle et les nouvelles molécules et techniques thérapeutiques associées au nucléaire, laissent entrevoir des perspectives encourageantes qui fascinent les spécialistes des autres disciplines médicales, et plus particulièrement les oncologues, les hématologues, les cardiologues et les neurologues.

Cet ouvrage n'a pas vocation à proposer des thérapies nouvelles et des solutions originales pour des pathologies qui semblent sans issue. Les médecins ont toutes les compétences nécessaires pour décider quel sera le traitement le plus approprié pour une pathologie précise et un patient donné. Il se veut simplement être porteur d'informations avec un souhait de vulgarisation auprès d'un public qui n'a souvent pas connaissance de l'existence de cette discipline qui est en train d'apporter un souffle nouveau dans le diagnostic et la thérapie, particulièrement dans le domaine de la cancérologie.

Au niveau thérapeutique, la médecine nucléaire se limite souvent aux cas difficiles et à une mise en œuvre en dernier ressort. En échec répétitif de chimiothérapie ou de radiothérapie, les médecins envisagent, dans certains cas uniquement, la mise en œuvre de substances de radiothérapie métabolique. On oublie un peu trop vite que le traitement des cancers de la thyroïde ne se conçoit plus

sans l'utilisation d'Iode 131. Plus de 90 % des cancers de ce type sont traités avec succès de façon définitive et irréversible par cette méthode, et ce depuis plus de cinquante ans. Mais il est vrai, qu'il s'agit dans ce domaine, du seul réel succès qui n'a pas pu être reproduit sur d'autres cancers jusque vers la fin des années 1990.

Jusqu'à présent, le rôle de la médecine nucléaire a donc essentiellement été dédié à une aide au diagnostic au travers de toutes les méthodes de scintigraphies développées à ce jour.

Dans ce chapitre d'introduction, nous allons d'abord essayer de montrer comment le patient pourra bénéficier des connaissances acquises en médecine nucléaire au cours du dernier demi-siècle, puis décrire l'aspect révolutionnaire des techniques et produits apparus très récemment et enfin ouvrir la porte aux possibilités de cette science, quand elle est associée à de nombreuses autres technologies médicales en plein développement. Tous ces aspects sont repris en détails dans le corps de l'ouvrage.

Qu'appelle-t-on cancer?

L'organisme est constitué de différents types de cellules se divisant à l'identique au fur et à mesure des besoins : pour la croissance de l'enfant, puis à l'âge adulte, le renouvellement (cheveux, cellules sanguines, etc.) et la « réparation » de tissus (cicatrisation, etc.).

La durée de vie d'une cellule étant limitée, ce renouvellement est nécessaire. Lorsqu'il dérape ou que des effets toxiques conduisent à des aberrations cellulaires, l'organisme intervient en les détruisant. Toutefois, il arrive que certaines trouvent un terrain plus favorable et forment un nouveau tissu, une tumeur. Bénigne, elle ne se propage pas, ne menace pas la vie de l'individu et est extraite facilement sans risque de récidive.

Maligne, elle envahit les tissus sains au point d'empêcher leur fonctionnement, voire de les détruire. Ce cancer est composé de cellules anormales qui se divisent de façon désordonnée. La maladie se propage lorsqu'elles empruntent le système lymphatique pour se réimplanter à distance, envahit d'autres organes ou tissus, et de proche en proche, se généralise. On parle de métastases (nouvelles colonies tumorales aux propriétés identiques aux cellules tumorales initiales). Il est important de connaître leur origine. Pourquoi ? Chaque cellule tumorale étant une malformation d'une cellule saine d'un type précis, elle pourra être identifiée par l'organe dont elle provient.

• • •

Ainsi, un cancer du poumon avec métastases au foie est un cancer du poumon qui a évolué. Le traitement sera celui d'un cancer du poumon, non d'un cancer du foie.
Lymphomes et leucémies – cancers aussi dits liquides – concernent les précurseurs des cellules sanguines (système hématopoïétique). Ces cellules anormales circulent dans les systèmes sanguin et lymphatique et se reproduisent au détriment de la production des cellules sanguines saines.
Ce n'est que récemment que l'oncologie, science du traitement des cancers a pris un tournant décisif, sur la base de l'ensemble des connaissances acquises au cours des décennies précédentes. Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement universel mais un protocole de thérapie (association de traitements donnés dans un ordre précis) pour chaque type de cancer. Malheureusement, tous les individus ne réagissent pas de façon identique à un même protocole. En cas de doute sur le traitement proposé, chaque patient reste libre de consulter un autre spécialiste pour obtenir un second avis.

I. L'exemple du cancer de la thyroïde

À tout seigneur tout honneur, commençons par l'Iode 131. Les premiers essais d'imagerie, puis de traitement d'hyperthyroïdie par la radioactivité sous forme injectée datent de 1942 et c'est en 1946 qu'il est démontré qu'un traitement de cancer de la thyroïde par l'Iode 131 fait disparaître la tumeur, mais également l'ensemble des métastases, confirmant ainsi la puissance de la méthode. Cette efficacité incontestable est liée à la propriété spécifique des tissus thyroïdiens de fixer de l'iode. Cette fixation inclut les métastases puisqu'il s'agit de cellules ayant pour origine la glande thyroïde. Cette méthode reste de nos jours incontournable aussi bien pour le diagnostic des maladies thyroïdiennes que pour leur traitement (voir Chapitre 6). Malheureusement, c'est le seul exemple connu de tissu humain fixant aussi spécifiquement un radionucléide, laissant la médecine nucléaire de thérapie pendant longtemps avec un sentiment d'insatisfaction avec cet unique, mais important succès.

Néanmoins, l'iode ayant démontré certains avantages physico-chimiques, il est resté pendant longtemps un outil privilégié de

médecine nucléaire, sous la forme de différents radioisotopes qui, pour la plupart ont servi à des marquages de molécules pour des besoins de diagnostic.

II. L'aspect diagnostic

L'imagerie de médecine nucléaire est avant tout une méthode d'imagerie fonctionnelle : elle permet de vérifier si un tissu ou un organe fonctionne, donc est vivant. À la différence de toutes les autres modalités d'imagerie, celle de médecine nucléaire est la seule qui permette de confirmer, par exemple, la mort cérébrale. Imagerie de Résonance Magnétique (IRM), Rayons X (RX) ou Ultrasons (US) seront incapables de faire la différence entre les deux états, vivant ou mort, et ne fourniront qu'une image tridimensionnelle du cerveau. Il est évident que cette technique n'est jamais utilisée dans ce cas, car un simple électroencéphalogramme donne cette information, mais sous cette forme, celle-ci est extrêmement importante car elle est tout aussi bien exploitable pour le cœur (nécrose, infarction) ou un tissu en cours d'envahissement (Chapitre 5). La quasi-totalité des organes peut ainsi être visualisée et des traceurs sont disponibles pour pratiquement tous les tissus (os, foie, rein, cœur, poumon, système gastro-œsophagien…), mais aussi fluides (sang, liquide céphalo-rachidien, voie d'excrétion urinaire, …).

La découverte de l'utilité du Thallium 201 dans l'imagerie cardiaque, puis de certains composés liés au Technétium 99m, associés à l'évolution de la technologie d'acquisition des images a rendu cet outil indispensable en cardiologie. Aujourd'hui, c'est dans ce domaine que l'utilisation reste la plus systématique et la plus fréquente : presque toutes les personnes subissant un infarctus sont soumises à un examen de scintigraphie myocardique. Ces mêmes outils permettent de s'assurer du bon fonctionnement de la pompe cardiaque.

La scintigraphie définit toutes ces techniques permettant d'obtenir des images à plat (Chapitre 4). L'association de la caméra tournant autour du patient et d'un système de traitement de l'information plus

puissant – la tomoscintigraphie – a donné une nouvelle dimension à la technologie en permettant l'obtention d'images en coupes. Cette technique a permis la reconstitution d'images tridimensionnelles. Mais comme la quantité d'informations à analyser est devenue considérable, il faudra attendre une révolution technologique de l'informatique et la fin des années 1990 pour pouvoir exploiter les images dans un temps réaliste. L'imagerie en trois dimensions appelée TEMP (Tomographie par Émission Mono-photonique) n'était en fait que limitée par la puissance des calculateurs.

Citons encore parmi les pathologies qui ont vraiment bénéficié de ces méthodes d'imagerie, les plus importantes :

– la cardiologie ;

– l'imagerie du poumon avec détermination des zones accessibles à l'air inspiré ou au sang qui vient prélever l'oxygène dans les zones alvéolaires (embolie pulmonaire) ;

– la scintigraphie osseuse, permettant la détermination des zones métastasées sur le squelette (évolution de la maladie) ;

– la scintigraphie rénale, permettant de vérifier si tous les mécanismes de filtration sont opérationnels (dysfonctionnements rénaux) ;

– l'imagerie des tissus enflammés ou infectés (dans le cas de lésions internes, polyarthrite, appendicite…) ;

– et bien sûr les images tumorales et métastatiques pour lesquelles il a fallu développer un vecteur différent par type de cancer.

Une liste non exhaustive de produits disponibles est donnée au chapitre 4 en précisant leurs domaines d'utilisation.

Parallèlement à la révolution informatique (puissance des calculateurs), une nouvelle technologie, la Tomographie par Émission de Positons (TEP), a fait son entrée en Europe. En France, une timide percée a été réalisée depuis la fin des années 80 avec la mise en fonction de trois caméras de recherche. Les autorisations gouvernementales d'acquisition de ce matériel coûteux pour un équipement national, n'ont vraiment été accordées qu'en 2001. En parallèle, des industriels ont investi pour équiper le pays de sites de production capables de fournir la substance essentielle, le fludéoxyglucose ou FDG (Chapitre 5). Ce produit surprenant a confirmé son intérêt en apportant des avantages indéniables :

– il est polyvalent. Son mécanisme d'action lui permet de s'intégrer dans toutes les cellules en fonctionnement ou en croissance : le cerveau et le cœur bien sûr, mais aussi les tumeurs et métastases qui croissent plus vite que les cellules voisines ;

– presque tous les types de cancers peuvent bénéficier de cette technique et certaines petites métastases sont détectables ;

– il est facile d'utilisation. La période très courte (moins de deux heures) du radionucléide qui lui est associé (Fluor 18) conduit à une disparition totale de la radioactivité injectée en moins de 24 heures ;

– la faible concentration radioactive est également une information intéressante car la technique peut donc rassurer le patient, et le médecin peut utiliser cet outil pour suivre l'efficacité d'un traitement ;

– enfin, les images semblent être interprétables par des non-experts. Ce qui n'est pas vrai, car les faux négatifs et les faux positifs existent aussi, mais l'image en elle-même est rassurante pour un médecin par rapport à son diagnostic.

La technologie TEP utilisant son traceur FDG est reconnue comme une modalité de diagnostic extrêmement utile dans l'évaluation des tumeurs : tumeurs des zones tête et cou, langue en particulier, nodules pulmonaires, cancers gastro-œsophagiens, différentiation entre une inflammation chronique du pancréas et cancer du pancréas, cancers colorectaux, cancers ovariens, détection de métastases de cancers de la moelle osseuse, mélanomes, maladie de Hodgkin et lymphomes non-hodgkiniens. La progression de la maladie, l'évaluation de son état d'avancement (*staging*), la réponse à certains traitements de chimiothérapie ou de radiothérapie, la possibilité d'intervenir chirurgicalement peuvent également être évaluées. Souvent l'absence de réponse peut permettre de différencier la tumeur bénigne de la tumeur maligne. Cette modalité pourrait également être utilisée pour le cancer du sein, mais d'autres techniques, moins onéreuses donnent une information équivalente. Dans ce dernier cas, cependant, le FDG reste intéressant pour estimer le niveau d'extension de la maladie et même suivre les patientes à risque de récidive. En revanche, la technique est peu utilisable dans le diagnostic des cancers rénaux ou du cancer de la prostate, pour lesquels d'autres outils d'imagerie plus efficaces sont disponibles.

Notons cependant qu'il y a une différence entre cette liste non exhaustive d'indications et celle officiellement approuvée par les autorités dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché du FDG (Chapitre 5). D'importants efforts sont faits par les cliniciens pour démontrer que les indications non encore approuvées sont valides au niveau d'une population plus large de façon à pouvoir les intégrer dans la liste officielle au cours des prochaines années. Dans la pratique, la technologie TEP est encore utilisée et exploitée différemment d'un continent à un autre, d'un pays à un autre, voire d'un centre à un autre.

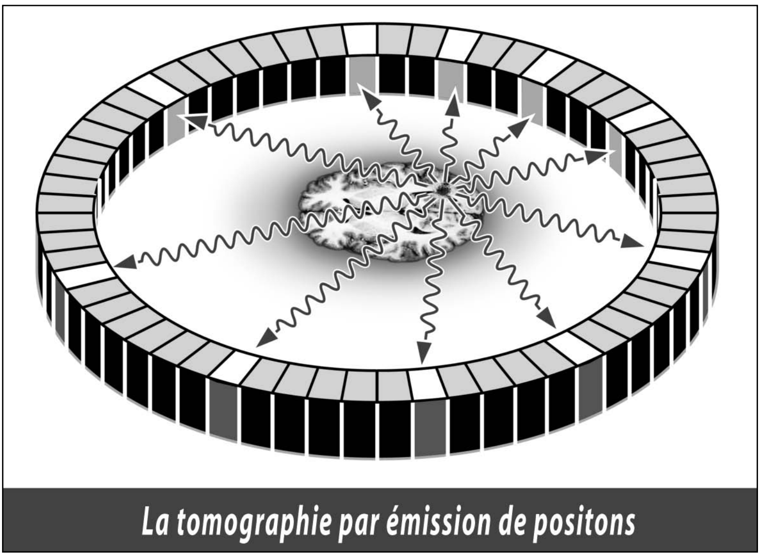


Figure 1. L'annihilation des positons rencontrant des électrons conduit à l'émission de paires de photons gamma. Ceux-ci sont pris en compte par une couronne de détecteurs placés dans un même plan et permettent d'obtenir une image en coupe de la zone source de radioactivité (ici, une coupe de cerveau atteint d'une tumeur). L'image du corps entier est reconstituée par superposition de plusieurs centaines de coupes.

La plus récente révolution en date a associé l'informatique et la TEP au travers de la mise au point d'outils mixtes. Les caméras TEP/TDM, combinant un système de détection tridimensionnel TEP avec une caméra de tomodensimétrie (TDM) à rayons X permettent d'obtenir des images dans lesquelles on superpose la

distribution du traceur FDG avec une image en coupe ou tridimensionnelle du corps. La localisation de la tumeur devient beaucoup plus précise, à tel point que, par exemple, les chirurgiens peuvent bien mieux définir les contours d'excision d'une tumeur et améliorer leur efficacité.

La TEP associée au FDG est prioritairement un outil dédié à l'oncologie. Néanmoins le FDG peut avoir une certaine utilité dans l'analyse de certaines fonctions cérébrales (définition des zones affectées après une attaque cérébrale, progression des maladies neurodégénératives) ou cardiaques (viabilité du muscle cardiaque après un infarctus). Compte tenu de l'accessibilité limitée à l'outil, celui-ci est rarement employé pour ces indications.

En revanche, la technologie TEP présente un intérêt énorme dans l'étude du fonctionnement du cerveau et la mise au point de nouveaux traceurs émetteurs de positons, autres que le FDG et spécifiques des mécanismes neurologiques, permettra sans aucun doute, de conduire à des diagnostics beaucoup plus avancés dans les maladies neurodégénératives telles les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Huntington. L'évolution en parallèle de la technologie IRM devient capitale pour les patients atteints de ces maladies.

Côté neurologie, quelques premières substances ont déjà été commercialisées, mais ne sont utilisées que dans des cas difficiles. À ce jour, tous ces médicaments de diagnostics sont basés sur des émetteurs gamma utilisant la technologie TEMP. Compte tenu du vieillissement de la population, un important champ de recherche s'est ouvert.

III. L'aspect thérapeutique

À l'exception de quelques affections rhumatologiques, la thérapie intéresse essentiellement le domaine de l'oncologie au sens large (hématologie incluse).

1 Le traitement des cancers

Les rayonnements bêta moins, bêta plus et alpha induisent une destruction cellulaire qui peut être mise à profit pour éliminer les

cellules indésirables. En revanche, la radioactivité ne peut être d'aucun secours thérapeutique dans des pathologies pour lesquelles les cellules doivent être stabilisées, encore moins régénérées. Seules les cellules anormales (tumeurs) ou surnuméraires (excroissances) sont visées.

Les tumeurs peuvent effectivement être détruites sous l'effet d'un faisceau de rayonnements puissants d'origine externe (RX, α, β^-, γ, neutron ou proton), mais cette technique entre dans le domaine de la radiothérapie externe et du radiothérapeute.

La radiothérapie interne ou métabolique, domaine de la médecine nucléaire thérapeutique, consiste à injecter à un patient une substance radioactive qui va se fixer sur les cellules à détruire par les radiations (Chapitre 6). L'Iode 131, cité en introduction pour le traitement du cancer de la thyroïde, en est le meilleur exemple. Dans les dernières années, de nouvelles molécules ont fait leur apparition et prouvé une efficacité réelle dans certaines pathologies bien spécifiques. Le traitement des patients atteints de lymphome non-hodgkinien résistants aux thérapies classiques (Chapitre 6) en est un bon exemple. Le traitement de certaines pathologies tumorales plus rares (phéochromocytomes, neuroblastomes, polycythaemie, thrombo-cythaemie…) et celui des leucémies myélocytaires et lymphocytaires chroniques était connu depuis plus longtemps, mais le nombre de cas traités était resté proportionnel à l'incidence de ces maladies, c'est-à-dire très faible. Certains cas de cancers du foie non transplantable ont également bénéficié d'une radiothérapie particulière, et ce dans certains centres bien connus. Enfin, depuis plusieurs années, il a été démontré qu'à défaut de guérir, certaines substances présentent l'avantage incontestable d'une réduction importante des douleurs associées aux métastases osseuses (Chapitre 6), ce que l'on appellera un effet palliatif.

Pour le moment, ces thérapies sont réservées à des patients, soit en échec thérapeutique classique, soit appartenant à des catégories bien identifiées et très limitées. La modalité de radiothérapie métabolique a encore besoin de démontrer son efficacité à une grande échelle et pour une administration en première intention. Des essais cliniques en ce sens sont en cours et ils présentent tous des résultats encourageants.

D'autres nouvelles molécules également en cours d'essais cliniques vont faire leur apparition dans les hôpitaux au cours des prochaines années, plus particulièrement dans le traitement des cancers du poumon ou du colon, des lymphomes, myélomes et leucémies.

Un autre progrès considérable a été réalisé pour améliorer les résultats des techniques chirurgicales. La plus innovante et la plus efficace s'appliquant au cancer du sein, est la méthode de détection des ganglions sentinelles (Chapitre 4). Appliquée à toutes les patientes, elle devrait faire chuter de façon importante le risque de récidive. De plus, cette technique est beaucoup moins traumatisante que l'ablation chirurgicale d'une partie du système lymphatique qui est la procédure actuelle. Éventuellement, cette méthode se prêtera également au traitement des mélanomes.

Traiter le cancer par la chirurgie

L'idée première d'éliminer physiquement la tumeur est aussi la plus ancienne. La chirurgie est capable d'extraire soigneusement une masse tumorale. Les effets secondaires potentiels sont limités à ceux d'une chirurgie classique, c'est-à-dire aux risques et conséquences d'une anesthésie et à la fatigue générée par la cicatrisation.

Pour être sûr de ne laisser aucun résidu de cellules tumorales, le chirurgien doit prélever une partie des tissus sains voisins. Si la tumeur est bien localisée dans un tissu uniforme, cette élimination appelée exérèse peut se faire très proprement comme dans le cas des mélanomes. L'extraction de ces tumeurs de surface laisse cependant une cicatrice importante car il est nécessaire de prélever une zone relativement large et profonde.

Hélas, ce cas « idéal » n'est pas si fréquent. Une tumeur qui grossit peut déborder sur d'autres tissus. Là, l'intervention chirurgicale est plus délicate… Le mélanome situé sur le pied, en contact direct avec les tendons ou les os, est plus difficile à traiter que s'il était sur la cuisse. La tumeur prostatique qui s'étend au-delà de la prostate et touche la vessie pose d'autres problèmes. La décision d'une intervention chirurgicale est donc fonction de la taille de la tumeur, de sa localisation, de l'état général du patient et de la méthode d'intervention nécessaire, incluant le type d'anesthésie. Le chirurgien ne peut enlever que ce qu'il voit : c'est-à-dire la tumeur primaire, et éventuellement des métastases visibles si elles ne sont pas nombreuses. Quand la maladie s'est trop développée ou a essaimé, il faut envisager une autre thérapie ou un traitement complémentaire.

•••

Traiter le cancer par les rayonnements

Détruisant les cellules malignes sur place, les rayons remplacent le scalpel. En radiothérapie externe, un faisceau de rayons de haute énergie – bêta, proton ou gamma – est dirigé contre la tumeur (de surface ou interne). Non sélectif, il détruit évidemment aussi des cellules saines ! Pour contourner ce problème, la source radioactive tourne autour du patient suivant un schéma prédéfini selon la taille et la forme de la tumeur. Ainsi, bombardée en profondeur sous divers angles, l'impact sur les autres tissus reste limité…

Réparti sur plusieurs séances, ce traitement fatigant pour le patient est appliqué lorsque la chirurgie devient trop dévastatrice ou dans des opérations délicates (cerveau par exemple). Les manipulations ne sont pas douloureuses, mais la peau peut changer de couleur, être irritée et le patient peut perdre localement sa pilosité dans la zone d'irradiation. La combinaison chirurgie-radiothérapie est parfois proposée : les cellules subissent un rayonnement intense censé les détruire et le chirurgien retire la masse tumorale.

Lorsque l'accès à certaines cavités est possible (cancers du col de l'utérus, etc.), on préfère la radiothérapie interne ou curiethérapie. La brachythérapie, extension de la curiethérapie, utilise des implants placés de façon permanente dans les tissus. L'implant radioactif est placé temporairement en contact avec la tumeur. La radioactivité disparaît dès que l'implant est retiré.

La question de l'utilisation des propriétés destructrices de la radioactivité s'est rapidement posée. En fixant un radioisotope sur une molécule reconnaissant les cellules cancéreuses – un vecteur – on peut espérer atteindre de cette façon cette cible, concentrer la substance radioactive sur les cellules cancéreuses et les détruire. Le produit injecté par voie intraveineuse devrait être capable de se concentrer sur ces cellules tumorales quelle que soit leur localisation. C'est le principe même du radiopharmaceutique de thérapie qui joue sur l'un des mécanismes du métabolisme (fonctionnement interne) de la cellule cancéreuse (radiothérapie métabolique) ou du système immunitaire (radioimmunothérapie).

Traiter le cancer par la chimiothérapie

Détruire à l'aide de substances toxiques les cellules indésirables plus vite qu'elles ne se reproduisent sans affecter les cellules saines ? Voilà le défi de la chimiothérapie ! On mise donc sur un cocktail de substances actives administrées dans un ordre défini à doses pré-établies. Ce protocole s'étalera sur plusieurs mois. Le suivre à la lettre est impératif car il tient compte de l'évolution de la masse tumorale au cours du traitement.

Les cellules tumorales ont la particularité de se reproduire plus rapidement mais selon les mêmes mécanismes que les cellules saines. Voilà pourquoi celles-ci sont également affectées par le traitement… La chimiothérapie s'accompagne souvent d'une perte de cheveux (arrêt de croissance) et de

• • •

difficultés digestives liées à l'effet toxique sur les cellules tapissant l'estomac et les intestins. Ces deux types de cellules (cheveux et cellules tapissant l'estomac) croissent rapidement et sont donc soumises aux mêmes effets toxiques. Le traitement affecte aussi la reproduction des globules rouges, blancs et des plaquettes compensée par des transfusions. En fin de thérapie, le patient reçoit des substances accélérant la régénération de ces cellules. Épuisante, ponctuée de nausées et vomissements (calmés par traitements complémentaires), voire démoralisante, la chimiothérapie est à surmonter dans un environnement optimiste !

L'hormonothérapie est basée sur le blocage – soit via un mécanisme de capture, soit d'élimination de la source de production (ablation des testicules, des ovaires) – de l'accès des cellules tumorales aux hormones dont elles ont besoin pour croître. L'immunothérapie est, elle, basée sur l'apport d'éléments (interféron, interleukines) qui stimulent le système immunitaire censé combattre de façon naturelle cette invasion de cellules étrangères.

Le patient peut se voir proposer, dans le cadre d'un protocole clinique d'évaluation d'une nouvelle thérapie, un traitement qui n'a pas encore fait ses preuves mais dont on attend une amélioration certaine. Il est bien évidemment libre d'accepter ou non. S'il donne son consentement (dit éclairé), il a la garantie de bénéficier des avantages du protocole classique et peut s'attendre à des résultats au moins équivalents à ceux attendus s'il n'avait accepté de participer à l'étude clinique.

2 Une autre application thérapeutique : la rhumatologie

L'essentiel de la médecine nucléaire de thérapie se concentre sur le traitement des cancers. Même si le patient est orienté initialement vers le médecin de référence pour sa maladie (gastro-entérologue pour un cancer de l'estomac, hépatologue pour le foie, urologue pour la prostate), en fin de compte la prise en charge thérapeutique se fera en milieu hospitalier dans un service d'oncologie (ou d'hématologie).

Parmi toutes les autres maladies à évolution lente qui peuvent être prises en compte par la médecine nucléaire, seule la rhumatologie a trouvé un intérêt pratique. Les cas de polyarthrite rhumatoïde sont le meilleur exemple, car des solutions ont été trouvées quel que soit le type d'articulation affectée, en jouant sur les propriétés des radionucléides mis en œuvre : c'est la radiosynoviorthèse (Chapitre 6). Compte tenu du coût de la méthode, elle est réservée aux cas particuliers ou extrêmes.

Enfin, rappelons que le seul produit marqué avec un émetteur alpha et commercialisé à ce jour n'est disponible qu'en Allemagne pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterev) (Chapitre 6).

IV. Les autres aspects du domaine

Pour bien comprendre que la médecine nucléaire présente un intérêt de diagnostic pour l'ensemble des organes et tissus humains et un intérêt thérapeutique probablement pour l'ensemble des pathologies cancéreuses, il nous a semblé nécessaire de rentrer plus en détails sur les principes de cette science très peu connue du public, au travers de ses contraintes, sa réglementation, sa technologie, ses coûts, ses limitations et ses espoirs. Pour faciliter la lecture de cet ouvrage, la plupart des termes techniques et scientifiques sont repris dans un glossaire en fin d'ouvrage.

Un premier chapitre donnera quelques éléments sur les différents rayonnements utilisables en médecine nucléaire, mais aussi sur les risques liés à cette radioactivité (Chapitre 3), puis sur les techniques et produits de diagnostic (Chapitre 4) ainsi que de thérapie (Chapitre 6). Compte tenu de l'intérêt grandissant de la tomographie par positons, un chapitre spécial lui est consacré (Chapitre 5). Comme beaucoup d'espoir est fondé sur les nouveaux produits, nous avons jugé important de décrire le processus de développement d'un radiopharmaceutique et plus généralement d'un médicament (Chapitre 7). La mise en œuvre de ces produits, depuis l'outil de production du radionucléide jusqu'à son injection au patient, est décrite en détails au chapitre 8, avant de finir avec quelques perspectives qui vont bien au-delà des produits en cours de développement (Chapitre 9).

Commençons donc par un peu d'histoire pour découvrir les origines de cette (jeune) science qu'est la médecine nucléaire.

Un peu d'histoire...

La médecine nucléaire n'est pas à proprement considérer une technologie d'avant-garde car les premières applications ont vu le jour dans les premières années qui ont suivi la découverte de la radioactivité à la fin du XIXe siècle. Le développement de cette science a profité de l'évolution de trois techniques parallèles : la physique nucléaire depuis la découverte de la radioactivité jusqu'à la mise au point de radionucléides d'énergie et de période adaptées à une application clinique, la chimie des radionucléides, c'est-à-dire la chimie permettant l'incorporation d'atomes radioactifs dans des molécules organiques et enfin l'instrumentation avec, en particulier, la mise au point d'appareils de détection et les outils informatiques associés.

La médecine nucléaire est un des prolongements de la découverte de la radioactivité, qui a tout d'abord conduit à l'invention des techniques de radiologie. Henri Becquerel (1852–1908 ; Prix Nobel de Physique 1903) découvre par hasard en 1895 que certaines substances, des sels d'uranium en l'occurrence, noircissent en absence de lumière une plaque photographique, et constate dans le même temps que certains objets, placés entre cette source (appelée par la suite radioactive) et cette plaque, diminuent l'intensité du rayonnement. Parallèlement, Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923 ; Prix Nobel de Physique 1901) met au point un appareillage délivrant un rayonnement inconnu, qu'il appellera X, parce qu'indéfinissable et original. Les rayons X présentent des propriétés analogues aux rayonnements découverts par Henri Becquerel mais les scientifiques ne font pas le lien immédiatement. En revanche, moins d'un an

après sa découverte, Wilhelm Röntgen réalise la première image d'une main traversée par ce rayonnement, et démontre que les tissus humains se comportent différemment en fonction de leur densité. Cette première radiographie de la main de Mme Röntgen datée de 1896 est restée célèbre et a donné naissance à une nouvelle discipline de la médecine, la radiologie. L'appréciation de la valeur et de l'utilité de cette technologie est telle qu'il faudra moins de cinq années pour que des services de médecine militaires en particulier créent des services mobiles d'imagerie.



Figure 2. Radiographie de la main de Mme Röntgen prise en 1896.

Le modèle atomique, avec son noyau constitué de protons et de neutrons autour duquel gravitent des électrons, a été proposé par Ernest Rutherford (1871–1937 ; Prix Nobel de chimie 1908) en 1911 et affiné par Niels Bohr (1885–1962 ; Prix Nobel de Physique, 1922) en 1913. Au cours de cette même année Frederick Soddy (1877–1956 ; Prix Nobel de Chimie 1921) introduit le concept d'isotope.

Les premiers éléments radioactifs naturels, le radium et le polonium, sont isolés en 1898 par Pierre Curie (1859–1906 ; Prix Nobel de Physique 1903) et son épouse Marie Sklodowska Curie (1867–1934 ; Prix Nobel de Physique 1903 et de Chimie 1911). Suite à cette découverte, de nombreuses expériences ont été réalisées avec de l'uranium et du radium. Dès 1900, les allemands Otto Walkoff et Friedrich Giesel constatent les effets du radium sur la peau conduisant à des résultats analogues à ceux observés à peine quelques années plus tôt avec les rayons X. Par curiosité scientifique, Pierre Curie renouvelle l'expérience en plaçant pendant une dizaine d'heures une source de radium directement en contact avec la peau de son bras. La rougeur qui en résulte se transforme en plaie qui mettra 50 jours à guérir. Henri Becquerel constate le même effet de façon accidentelle sur sa poitrine après avoir transporté pendant plusieurs heures dans la poche de son gilet un petit tube scellé contenant une source de radium. Les médecins français Henri Alexandre Danlos (1844–1912) et Eugène Bloch utilisent ces substances dès 1901 pour traiter des affections tuberculeuses cutanées. L'américain Graham Bell (1847–1922) suggère en 1903 de placer des sources radioactives sur les tumeurs. C'est le début de la curiethérapie, qui sera développé par la suite grâce aux travaux de Claudius Regaud (1870–1940) sur la radiosensibilité, posant également les bases de la radiothérapie moderne (utilisation de rayonnements sélectifs, multiplication des foyers d'irradiation et des portes d'entrée, répartition du rayonnement dans l'espace et le temps, calcul des doses optimales).

Mesurer plus précisément les rayonnements n'a pu se faire qu'après la découverte en 1908–1910 de compteurs spéciaux par Hans Wilhelm Geiger (1885–1945). Le système est amélioré par Walter Müller en 1928 avec la mise au point des tubes de comptage permettant de quantifier ces rayonnements. Plus tard, ces compteurs seront remplacés par des cristaux à scintillation associés à des photomultiplicateurs (Samuel Crowe Curran et William Baker en 1944, Hartmut Kallman en 1947, Robert Hofstadter en 1948).

Georg Charles de Hevesy (1885–1966 ; Prix Nobel de Chimie 1943) a pu dès lors proposer de suivre la diffusion de substances

radioactives dans des solutions, puis dans des plantes (1911). Frederick Proescher publie en 1913 une première étude sur la répartition du radium injecté par voie intraveineuse, dans un but thérapeutique. En 1924, Georg de Hevesy, J. A. Christiansen et Sven Lomholt utilisent le Plomb 210 et le Bismuth 210 sur des animaux. Sur ces bases, Herman Blumgart (1895–1977), un médecin américain, s'injecte, en 1926, quelques millicuries de Bismuth 214 pour suivre sa propre circulation sanguine et applique la méthode à quelques autres volontaires et patients, avec l'aide de Saul Weiss.

Un vaste champ d'analyse s'ouvre en 1934 à partir de la découverte de la production artificielle des radionucléides par Frédéric Joliot (1900–1958) et son épouse Irène Curie (1897–1956). Sans cette découverte qui a valu au couple le Prix Nobel de Chimie en 1935, la médecine nucléaire aurait été très rapidement limitée, car la plupart des isotopes naturels, les seuls connus à cette époque, étaient inadaptés du fait de leurs caractéristiques nucléaires (émission et demi-vie). Dès 1937, John Livingood, Fred Fairbrother et Glenn Seaborg (1912–1999 ; Prix Nobel 1951) découvrent le Fer 59. Un an plus tard, John Livingood et Glenn Seaborg mettent au point la production d'Iode 131 et de Cobalt 60. Ces trois isotopes sont encore aujourd'hui utilisés en médecine nucléaire et en radiothérapie.

Le Technétium 99, dont le nucléide métastable 99m est devenu l'isotope artificiel le plus important en imagerie, est découvert en 1937 par Emilio Segrè (1905–1989 ; Prix Nobel de Physique 1959 pour la découverte de l'antiproton), associé à Carlo Perrier et Glenn Seaborg.

John Lawrence, le frère de l'inventeur du cyclotron Ernest Orlando Lawrence (1901–1958 ; Prix Nobel de Physique 1939), injecte en 1936 pour la première fois une substance radioactive, en l'occurrence du Phosphore 32, à un patient dans le but de soigner sa leucémie.

En 1938, Saul Hertz, Arthur Roberts et Robley Evans pratiquent les premières études sur la thyroïde en utilisant de l'Iode 131, et traitent dès 1942 les premiers patients atteints d'hyperthyroïdie. Sur cette même base, Samuel Seidlin (1895–1955), Leonidas Marinelli

et Eleanor Oshry démontrent en 1946 qu'il est possible de faire disparaître l'ensemble des métastases d'un patient atteint d'un cancer de la thyroïde en le traitant avec de l'Iode 131. Puis, Benedict Cassen (1902–1972) démontre avec de l'iode radioactif que les nodules thyroïdiens accumulent de l'iode, permettant de différencier les cellules bénignes des cellules malignes. Ces résultats ont eu un impact formidable sur le développement de la médecine nucléaire, car ils ont démontré sans discussion la puissance de la méthode. Dans le traitement du cancer de la thyroïde, cette méthode reste aujourd'hui incontestablement la plus efficace. L'Iode 131 sous forme d'iodure de sodium devient en 1951 le premier radiopharmaceutique approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA – autorité de santé américaine). En France, le premier centre de thérapie a ouvert dès 1947.

Les méthodes de radioimmunoanalyse permettant la quantification de substances présentes en très faibles doses dans les sérums ne sont mises au point qu'en 1959 par Rosalyn Sussman Yalow (née en 1921 ; Prix Nobel de Physiologie et Médecine 1977) et Solomon Berson (1919–1972). Cette technologie jette les bases de l'analyse biologique in vitro impliquant l'utilisation de radionucléides.

Du côté de l'imagerie, il aura fallu attendre 1950, année de l'invention du scanner rectiligne par Benedict Cassen (1902–1972) pour voir une évolution significative. Cet outil permit dès cet instant de transformer en image l'ensemble des valeurs de radioactivité locales mesurées autour d'une région du corps. En 1953, Gordon Brownell et William Sweet construisent le premier détecteur permettant le comptage par coïncidence des rayons émis par annihilation de positons. Hal Anger (né en 1920) développe en 1957 la caméra gamma (caméra à scintillation), capable de mesurer la radioactivité d'une surface en une seule fois, plutôt que point par point comme dans le scanner rectiligne. La technologie a été considérablement améliorée depuis, aussi bien en termes de sensibilité et de résolution des détecteurs, qu'en terme de vitesse de mesure pour en arriver de nos jours aux images tridimensionnelles couleurs traitées numériquement. La tomographie, l'imagerie en deux dimensions, ou tomodensimétrie, a fait son apparition en 1962 sous

l'impulsion de David Kuhl et a donné naissance aux techniques connues aujourd'hui sous les noms français de Tomoscintigraphie ou Tomographie par Émission Monophotonique TEMP et Tomographie par Émission de Positons TEP (respectivement SPECT et PET en anglais). À la même époque, elle est appliquée en radiologie sous le nom de Tomodensimétrie à rayons X ou Scanner X (CT – *Computed Tomography* en anglais). Hal Anger a contribué au développement d'autres outils d'imagerie médicale en inventant, entre autres, le scanner tomographique, le scanner corps entier et la caméra à positons. En fait, on doit à John Keyes (1976) le développement de la première caméra TEMP et à Ronald Jaszczak la première caméra TEMP dédiée. L'utilisation des émetteurs de positons en imagerie médicale doit beaucoup aux travaux de Michel Ter-Pogossian (1925–1996) et Michael Phelps (né en 1939).

Le Technétium 99m ne trouve de réelles applications qu'à partir de la commercialisation des premiers générateurs par Louis Stang Jr. et Powell (Jim) Richards du Brookhaven National Laboratory en 1960. Le premier générateur de positons (Rubidium 82) est accepté par la FDA en 1989.

C'est Henri Wagner qui fit, en 1963, les premières images pulmonaires à l'aide d'agrégats d'albumine radiomarqués et William Strauss qui introduisit les tests de stress pour l'imagerie myocardique en 1973. David Goldenberg utilise, en 1978, les premiers anticorps radiomarqués chez l'homme pour l'imagerie de tumeurs et ce n'est qu'en 1992 que la FDA approuve ce type de produit en tant que médicament.

Enfin, la technologie TEP ne serait pas devenue ce qu'elle est aujourd'hui sans le développement de cyclotrons et surtout sans le FDG (Fludeoxyglucose). Ce produit fut synthétisé pour la première fois par l'équipe de Al Wolf et Joanna Fowler du Brookhaven National Laboratory en 1976, sur une idée de Lou Sokoloff et Mark Reivich qui travaillaient déjà avec du glucose marqué au Carbone 14. La première image d'un patient injecté au FDG a été réalisée à l'université de Pennsylvanie par l'équipe de Michael Phelps, Henry Huang, Edward Hoffman et David Kuhl.

Quant au terme « médecine nucléaire », il est à mettre, dans les années 1950, au crédit du médecin Marshall Brucer (1913–1994), grand défenseur auprès de l'armée américaine de l'utilisation de radionucléides en médecine. En tant qu'enseignant, il a mis en place aux États-Unis un cycle d'études permettant aux médecins d'obtenir les premières autorisations d'utiliser les radionucléides dans ce domaine.

Quelques notions sur les rayonnements

L'origine de la radioactivité naturelle de la planète date de sa création et les radionucléides présents dans les sols correspondent aux radionucléides de très longue période ou de décroissance des radionucléides originaux. De ce fait, l'homme a été et est soumis à la radioactivité par son environnement, qu'elle soit d'origine terrestre ou cosmique, et il rencontre ces radionucléides dans son alimentation, et donc dans toutes les cellules de son corps. La notion de radioactivité étant souvent liée à celle de danger, il est important de mieux préciser la nature, l'origine, la quantité et les effets de ces rayonnements.

En particulier, la discussion sur les dangers de la radioactivité ne prend tout son sens que si les valeurs prises en considération sont comparées aux valeurs de radioactivité naturelle subie par l'homme dans son quotidien. Nous commencerons par donner quelques éléments de vocabulaire, avant de parler des unités de mesure et d'aborder leurs effets sur les individus.

Un radioisotope est un atome instable se transformant dans le temps en une autre entité, stable ou instable, et en émettant de l'énergie sous forme de particules ou de rayonnements. L'origine de cette émission d'énergie est appelée **source radioactive**. La radioactivité s'accompagne donc du phénomène de **décroissance**, qui correspond à la réduction dans le temps de la quantité de rayonnement émis. La **période** (ou demi-vie) détermine le temps au bout

duquel la moitié de la quantité de cette matière est transformée en un autre isotope. La période est une constante pour un radioisotope déterminé, pouvant s'étaler entre une fraction de seconde et plusieurs milliards d'années. La décroissance étant une fonction exponentielle inverse, il en résulte que l'activité d'une source est réduite au dixième de sa valeur initiale après 3,3 périodes et au millième (2^{10} = 1024) de cette même valeur après 10 périodes. Le terme **radioisotope** ne devrait en principe s'appliquer qu'aux éléments d'une même entité chimique (Iode 123, Iode 124, Iode 131, ...), alors que le mot pluriel **radionucléides** s'applique à l'ensemble des éléments radioactifs du tableau périodique. Par commodité, certains utilisent le terme substance ou isotope « chaud », donc radioactif, par opposition à l'isotope stable, « froid ».

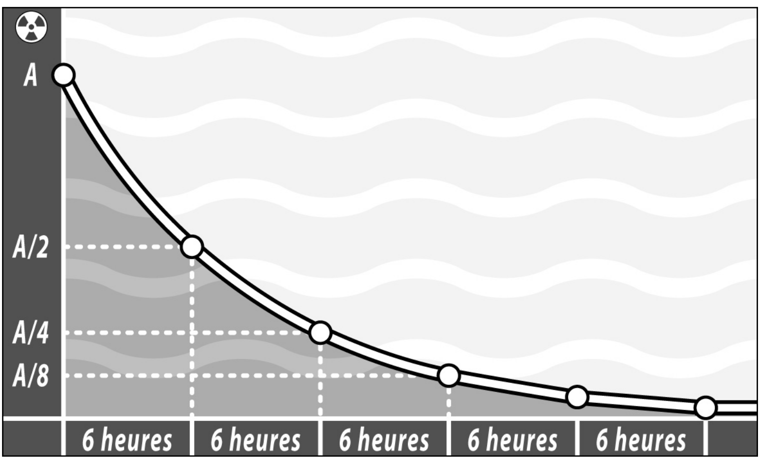


Figure 3. Décroissance et demi-vie : une substance radioactive perd la moitié de son activité (A) ou bout d'une période (ou demi-vie) suivant une courbe de décroissance régulière. La décroissance du Technétium 99m de période 6 heures est donnée à titre d'exemple.

Outre la période, deux autres paramètres définissent un radionucléide. Il s'agit d'une part du type de rayonnements émis et d'autre part de l'énergie associée à ces rayonnements. Ces trois

caractéristiques, type de rayonnement, énergie et période, permettront de sélectionner parmi les milliers de radionucléides connus ceux qui ont un intérêt pour la médecine nucléaire. Les propriétés chimiques et biologiques associées au radioisotope sélectionné sont les derniers critères décisifs de sélection, indépendants de la radioactivité.

I. Les types de rayonnements

Quatre types de rayonnements trouvent leur utilité plus particulièrement en médecine nucléaire, mais d'autres rayonnements commencent à montrer un intérêt croissant, plus particulièrement en thérapie.

Le **rayonnement gamma (γ)** correspond à l'émission de photons de courte longueur d'onde et d'énergie très variable. Il traduit la perte d'un excès d'énergie au niveau du noyau et le retour vers une entité plus stable, au contraire des rayons X qui sont produits par excitation et ionisation des électrons de l'atome. Ce rayonnement semble présenter les meilleurs avantages au niveau diagnostic. Ces rayons sont très pénétrants et peuvent traverser de fortes épaisseurs de matière, et en particulier, peuvent parcourir des centaines de mètres dans l'air. Des matériaux denses tels que le plomb, le tungstène ou l'uranium ou de grandes épaisseurs de béton ou d'eau permettent de les arrêter ou du moins de les atténuer fortement. L'énergie du rayonnement émis par chaque isotope est différente, ce qui permet de bien caractériser l'isotope d'origine.

Le **rayonnement bêta plus (β^+)** est constitué par des électrons chargés positivement appelés positons (en anglais *positrons*). Le positon résulte de la transformation d'un proton surnuméraire en neutron, neutrino et positon, ce dernier n'étant qu'un anti-électron. Le neutrino, sans masse, ne joue pas de rôle en médecine nucléaire. L'isotope résultant possède un nombre de masse inchangé, mais un nombre atomique réduit d'une unité. Les électrons positifs émis par le radioisotope dans un spectre d'énergie continu vont rencontrer dans leurs trajectoires d'éjection un électron négatif et la collision

conduira à une annihilation de la matière, accompagnée d'une émission d'énergie sous la forme de deux photons de 511 keV qui ont la particularité de se diriger exactement à l'opposé l'un de l'autre. Deux détecteurs placés de part et d'autre de la source d'émission permettent de déduire la localisation précise de la collision. La méthode pourrait être extrêmement précise si ce n'est que l'image obtenue est celle du point de collision et non celle de l'origine de l'émission du positon. Certains positons de forte énergie peuvent parcourir plusieurs millimètres avant de rencontrer un électron et n'émettre qu'à cet instant leurs deux photons. L'analyse du parcours de ce rayonnement est à la base de la technologie d'imagerie nommée **Tomographie par Émission de Positons** (TEP).

Le **rayonnement bêta moins (β^-)** est constitué d'électrons, donc de particules de masse identique à celle d'un positon et de vitesse élevée. Il résulte de la transformation d'un neutron surnuméraire en proton, électron et antineutrino. L'antineutrino, comme le neutrino, sans masse, ne joue pas de rôle en médecine nucléaire. Le proton participe à la réorganisation du noyau et à la transformation du radionucléide initial en un nouvel élément ayant un nombre atomique augmenté d'une unité. Seuls les électrons sont éjectés dans un spectre d'énergie continu fonction du radioisotope. Ceux-ci peuvent traverser quelques dizaines de centimètres de matière voire quelques mètres dans l'air, mais d'une façon générale ils sont assez rapidement absorbés par la matière où ils donnent éventuellement naissance à des rayons X et leur excédent d'énergie est transformé en chaleur. Ils génèrent également des radicaux libres conduisant à des réarrangements moléculaires. Ils présentent donc un potentiel destructeur assez important et certains isotopes sélectionnés pour leur énergie et leur demi-vie peuvent servir à la désagrégation localisée de cellules. Les émetteurs β^- sont donc utilisés à des fins thérapeutiques, en particulier en oncologie.

Le pouvoir ionisant d'un isotope à visée thérapeutique est évalué en distance moyenne de pénétration, valeur directement liée à son énergie. Ces valeurs comprises entre quelques millimètres et

quelques centimètres permettent de choisir l'isotope idéal en fonction de la zone à traiter ou de la tumeur à détruire.

Il est évident que plus l'énergie est élevée, donc plus la distance de pénétration est grande, plus le risque pour les cellules saines est grand. En même temps, le risque d'irradiation pour l'environnement est grand.

Un noyau qui décroît en émission bêta laisse le radioisotope résultant dans un état excité qui pour revenir à l'équilibre émettra immédiatement un rayonnement γ. Dans certains cas, cet état excité est lui-même stable pour une période bien définie et mesurable. On parle d'un état **métastable** noté au niveau du nombre de masse par la lettre « m ». Le meilleur exemple est celui du Technétium 99m, de période 6,01 heures, émetteur γ pur, formé par décroissance et émission β^- du Molybdène 99 (période 8,04 jours).

Le **rayonnement alpha (α)** correspond à la production spontanée d'une particule lourde constituée d'un noyau atomique nu formé de deux protons et de deux neutrons et qui est en fait un noyau d'hélium. Cette entité étant 7 000 fois plus lourde que l'électron émis par un rayonnement β^-, elle est arrêtée par une très faible épaisseur de matière. Quelques centimètres d'air les absorbent et une simple feuille de papier suffit à se protéger des rayonnements d'un émetteur alpha.

La particule alpha est arrêtée par la matière organique en l'ionisant et donc indirectement en coupant cette molécule ou en lui permettant de se transformer chimiquement. Si la molécule touchée est vitale dans le mécanisme de la reproduction (ADN ou ARN par exemple), cette interaction se traduira le plus souvent par la mort cellulaire.

Les **rayons X (RX)**, correspondent à l'émission de photons d'un type particulier consécutif à l'excitation des électrons d'un atome. C'est le premier rayonnement identifié et produit artificiellement et il est surtout connu pour ses applications en imagerie à partir d'une source externe. Il a donné lieu au développement de la radiologie qui a évolué considérablement grâce aux progrès technologiques des détecteurs et de l'informatique. Le rayonnement X peut résulter aussi en tant que rayonnement secondaire de

l'interaction d'un rayonnement à haute énergie de type β^- et du matériau par lequel il est absorbé. Ce rayonnement secondaire, dit de freinage (*Bremsstrahlung*), prend sa source au point d'impact entre le rayonnement β et le matériau, c'est-à-dire dans la masse. Si ce phénomène se produit dans les éléments utilisés pour la protection, il se peut que l'épaisseur résiduelle au niveau de la génération de rayons X ne soit plus suffisante pour stopper le rayonnement résultant, générant des problèmes de protection supplémentaires.

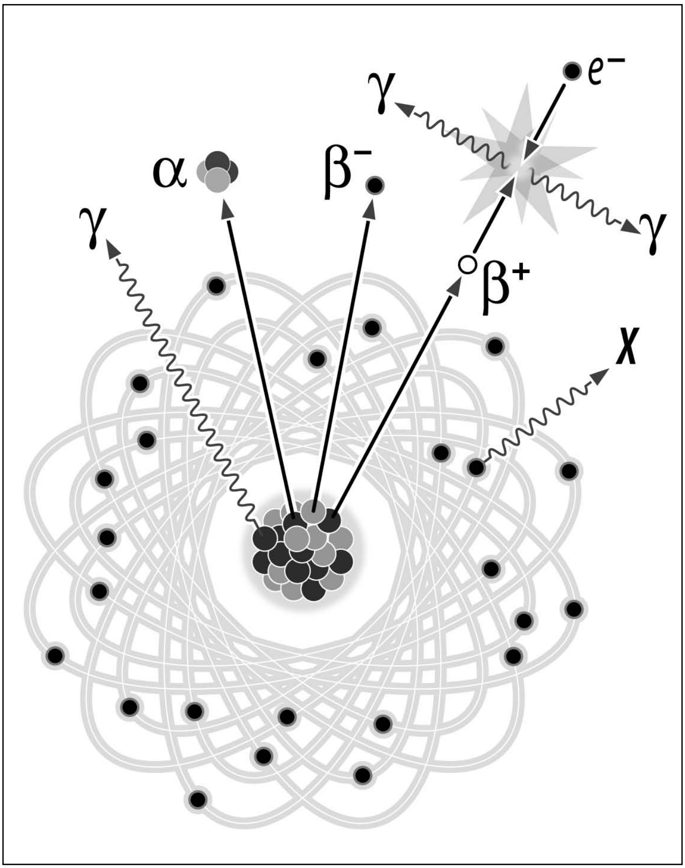


Figure 4. Différents types de rayonnements radioactifs (gamma, bêta +, bêta -, alpha et rayons X) utiles en médecine nucléaire.

Un rayonnement X ou γ peut être émis par le phénomène de **capture d'électron**. Si le noyau n'a pas l'énergie suffisante pour émettre un positon, le proton excédentaire peut se transformer en neutron en capturant un électron gravitant autour du noyau. Le vide laissé dans la première orbitale va se combler en prélevant un électron de l'orbitale supérieure et en émettant concomitamment et suivant le niveau d'énergie soit un rayonnement X soit un rayonnement γ.

Si l'énergie d'une radiotransformation ou **conversion interne** est transférée à une orbitale électronique externe plutôt que sous forme de rayonnement γ, il peut se produire une éjection d'électron. Ces électrons appelés **électrons Auger**, sont moins énergétiques que les β^-. Ils présentent pourtant un potentiel d'application thérapeutique analogue à celui des émetteurs de type alpha, car leur champ d'action est très faible, de l'ordre de quelques dixièmes de millimètres et donc utile pour la destruction de quelques épaisseurs de cellules uniquement.

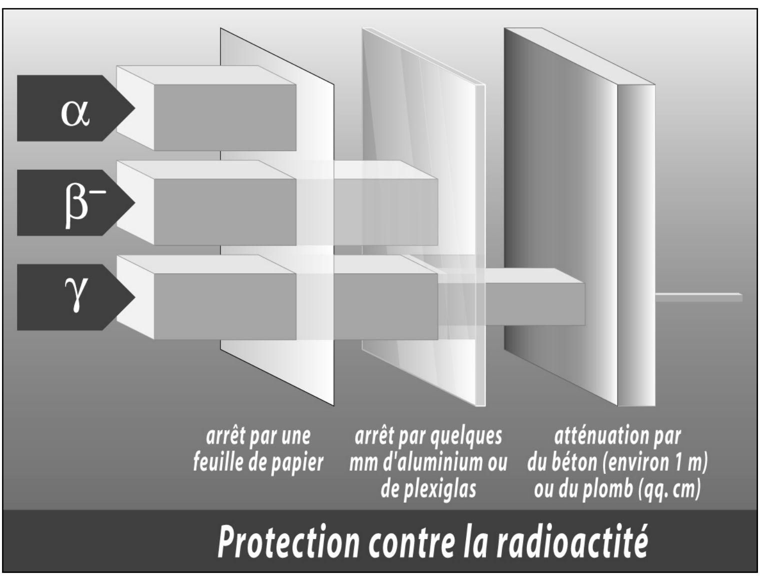


Figure 5. Protection contre la radioactivité : les rayonnements sont arrêtés de façon différente suivant les matériaux et proportionnellement à leur densité.

Les **neutrons** (**n**) et les **protons** (**p**) sont également utilisés dans le cadre de techniques de radiothérapie externe. Ces particules sont générées par des outils spécifiques et leur utilisation fait partie des techniques de radiothérapie externe, hors du champ de la médecine nucléaire.

Enfin, rappelons que nous sommes soumis quotidiennement à des rayons cosmiques en provenance de l'espace (muons en particuliers, mais aussi γ, n et RX) qui ne pourraient être arrêtés, si cela était nécessaire, que derrière quelques dizaines de centimètres de plomb.

Dans la pratique, peu d'isotopes sont des émetteurs purs d'un seul type. Le Technétium 99m est un émetteur γ quasiment pur, le Fluor 18 est un émetteur β^+ pur, et l'Yttrium 90 est un émetteur β^- pur. La plupart des autres radionucléides sont au moins émetteurs de deux types de radiations, fréquemment β^- et γ ou RX. Si la composante γ n'est pas trop forte, le radionucléide pourra servir à la fois pour la thérapie et l'imagerie. Si la composante β^- associée avec le rayonnement X est suffisamment faible, cet isotope sera pris en considération pour son utilisation en imagerie. Les autres propriétés physico-chimiques de cet élément décideront de son intérêt réel.

Parmi les quelques milliers de radionucléides connus, plus d'une centaine ont potentiellement un intérêt en médecine. Compte tenu des contraintes de coûts de production et d'approvisionnement, de la période du radioisotope, mais aussi de la chimie liée à ces éléments, quelques dizaines d'isotopes émergent du lot. Nous allons dans la suite nous concentrer sur ces quelques radionucléides et démontrer par des exemples leur intérêt.

II. Les unités de mesure et les doses

L'activité d'une quantité de nucléide radioactif est mesurée en **becquerel** (Bq). Un becquerel correspond à la désintégration d'un atome par seconde (le becquerel est une unité de mesure de l'activité qui s'est substituée au **curie** (Ci) un curie correspondant à 37 milliards de becquerels). Compte tenu des quantités importantes de radioactivité émises par ces substances, on rencontrera plus

souvent des multiples de cette unité et plus particulièrement le mégabecquerel (MBq, 10^6 Bq) le gigabecquerel (GBq, 10^9 Bq) et le térabecquerel (TBq, 10^{12} Bq). Les doses injectées à un patient pour des études d'imagerie sont de l'ordre de quelques dizaines à centaines de MBq.

Le rayonnement émis transfère une quantité d'énergie au matériau ou tissu qui l'absorbe. Cette quantité d'énergie est exprimée en **grays** (Gy), un gray valant un joule par kilogramme. Le gray mesure la **dose absorbée** et remplace l'ancienne unité **rad** (1 Gy = 100 rads). Il est possible de lier le rayonnement émis au rayonnement absorbé, mais l'équation doit tenir compte de l'énergie de la source, de la distance à la source, du temps d'irradiation et de la nature du rayonnement. Ces calculs sont simplifiés dans le cas d'une source absorbée (injectée ou avalée) car la presque totalité du rayonnement affectera les tissus avoisinant aussi longtemps que le radioisotope n'aura pas décru ou ne sera pas éliminé biologiquement.

Comme il faut tenir compte de la nature du rayonnement et de ses effets sur les tissus, on corrigera la dose absorbée par un facteur de pondération qui permettra d'obtenir une **dose équivalente**, exprimée en **sievert** (Sv). Le sievert remplace l'ancienne unité **rem** (1 Sv = 100 rems).

Dose absorbée, équivalente et efficace

L'effet des rayonnements sur l'organisme dépend de leur nature, de la dose absorbée et de la sensibilité des zones irradiées. Exprimée en grays (Gy), cette **dose absorbée** dans le tissu ou l'organe correspond à la quantité d'énergie cédée par unité de masse de matière. Un gray équivaut à un joule par kilo.
Particule énergétique ou non, l'effet ne sera pas le même. Les photons n'auront pas les mêmes conséquences sur les tissus que les neutrons ou les alpha. On corrigera donc la dose absorbée par un facteur de pondération permettant d'obtenir une **dose équivalente**. Ainsi, les rayons X, γ ou β sont similaires dans leurs effets et n'ont nul besoin de correction (facteur de pondération égal à 1). Les neutrons, eux, seront affectés d'un facteur de pondération compris entre 5 et 20 suivant leur niveau d'énergie. Le coefficient le plus fort est appliqué à ceux dont l'énergie est comprise entre 100 et 2000 keV et diminue à nouveau au-delà (du fait que les neutrons à trop forte énergie traversent les tissus trop rapidement pour les endommager).

• • •

Les rayonnements α, très ionisants, sont affectés pour leur part d'un facteur de pondération de 20.
Enfin, puisque chaque organe réagit différemment aux rayonnements, on en déduira la **dose efficace** (somme des doses équivalentes corrigées d'un facteur de pondération en fonction du tissu irradié). Quels sont les plus sensibles ? Les gonades (facteur de pondération 0,2), la moelle osseuse, le colon, le poumon et l'estomac (0,12), puis la vessie, le sein, le foie, l'œsophage, la thyroïde (0,05), et enfin la peau et la surface des os (0,01). À dose équivalente égale, les effets sur les testicules seront douze fois plus élevés que sur la peau !
Ces coefficients permettent de déduire les limites de dose efficace en exposition externe et interne pour les travailleurs du nucléaire (20 mSv en Europe en 2006). De nouveaux textes sont en cours d'élaboration et vont encore les réduire. Les principaux textes réglementaires sont parus dans le Journal Officiel de la République Française intitulé « Protection contre les rayonnements ionisants ».

L'homme ingère en moyenne 100 Bq de Carbone 14 par jour (période : 5 730 années) et autant de Potassium 40. Ce dernier s'accumule dans les os et compte à lui seul pour à peu près 6 000 Bq chez un adulte de 75 kg. En revanche, du fait du maintien en équilibre des différents sels dans les cellules humaines (phénomène d'homéostasie), le potassium ne s'accumule plus dans le corps humain d'un adulte, et sa teneur reste constante. En conséquence, la radioactivité moyenne du corps humain se situe aux alentours de 150 Bq/kg, ce qui fixe la radioactivité d'un individu aux alentours de 8 000 à 10 000 Bq.

Pour donner une valeur de l'effet de cette radioactivité sur l'homme, on comparera des doses équivalentes exprimées en sievert. L'ensemble des irradiations externes d'origine terrestre reçues par l'homme et dues à des éléments non ingérés, tels que la radioactivité du sol, compte pour environ 0,4 millisieverts (mSv) sur une année. La partie ingérée, donc active à cent pour cent sur le corps intervient pour 0,3 mSv dont 0,18 uniquement liée au Potassium 40. L'homme inhale également des gaz radioactifs, en particulier le radon et ses descendants qui sont libérés par les matériaux radioactifs qui constituent nos constructions, tels que le granit. Ces gaz contribuent en totalité à notre irradiation interne et représentent

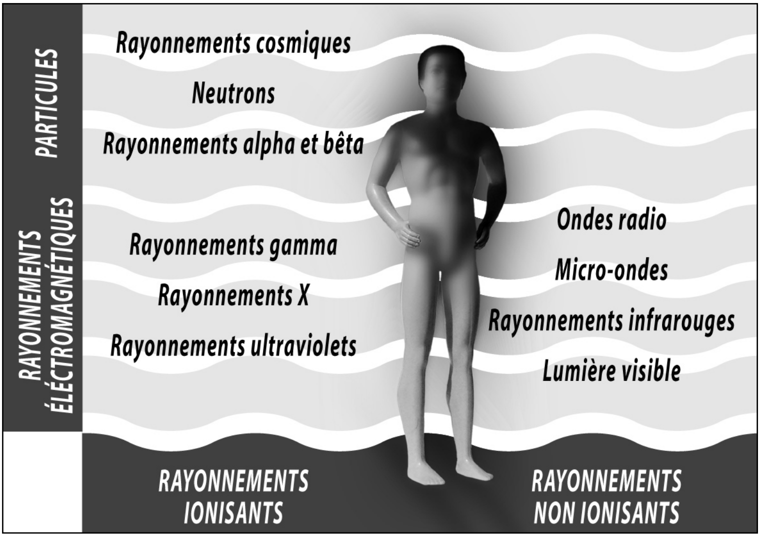


Figure 6. Différents types de rayonnements auxquels l'homme est soumis quotidiennement.

entre 1 et 20 mSv sur une année suivant les endroits. Une valeur de 1,3 mSv est pris comme moyenne.

Le rayonnement cosmique contribue en moyenne en France à hauteur de 0,36 mSv pour notre irradiation annuelle, mais cette valeur est fonction de l'altitude. Elle varie de 0,3 mSv au niveau de la mer pour atteindre 2,0 mSv au sommet du Mont-Blanc. Les doses absorbées par les passagers d'un avion, et à l'extrême les astronautes deviennent encore plus fortes.

Le total de toutes ces valeurs moyennes est approximativement de 2,4 mSv, qui correspond à la dose moyenne reçue pendant une année par un individu européen vivant dans une région au sol sédimentaire, contenant peu d'éléments radioactifs, comme l'Ile-de-France ou la Belgique. On utilisera ce chiffre comme point de comparaison quand il s'agira d'évaluer les doses de radioactivité d'origine artificielle (médicale) auxquelles sont soumis les patients et qui seront données par la suite. Il est évident que ce chiffre est à moduler suivant que l'on habite à la mer ou à la montagne, sur un sol sédimentaire ou granitique, près d'un mine charbon ou d'uranium.

En particulier, comme il ne s'agit que de moyennes, on peut dans un premier temps déjà les comparer à certaines valeurs extrêmes de radioactivité d'origine naturelle auxquels sont soumis de façon quotidienne les habitants de certaines régions. En France, la radioactivité d'origine terrestre peut être quasiment nulle à certains endroits (0,05 mSv) et monter jusqu'à 1,5 mSv. En Bretagne ou en haute montagne, la moyenne annuelle se situerait plutôt aux alentours de 3,0 à 3,5 mSv. Au Brésil ou en Iran, les habitants vivant près de certaines zones naturellement concentrées en uranium ou en thorium peuvent accumuler jusqu'à 100 mSv par an. De même, les concentrations en radon peuvent faire monter les doses jusqu'à 500 mSv par an dans certaines caves non aérées. Pour ce qui est du rayonnement d'origine cosmique, des mesures plus précises ont été faites au niveau des populations habitant des villes en altitude. Les 20 millions d'habitants de Mexico situé à 2 240 m d'altitude sont soumis à une dose annuelle de 0,82 mSv, alors que cette valeur atteint 1,7 mSv pour les 400 000 habitants de Lhassa au Tibet à 3 600 m et 2,0 mSv pour le million de Boliviens habitant La Paz à 3 900 m d'altitude.

Rappelons, à ce stade, que la différence entre naturel et artificiel, quand il s'agit de radionucléides, ne dépend que de leur existence sur la planète depuis sa création, donc de façon « naturelle » ou de leur production au moyen d'outils appropriés, donc depuis la fin des années 1930. En revanche, il n'y a aucune différence entre les rayonnements d'origine naturelle et ceux d'origine artificielle. Tous ces rayonnements produisent les mêmes effets sur la matière vivante ou inerte et les effets ne permettent pas de distinguer l'un de l'autre.

La découverte d'éléments radioactifs nouveaux (artificiels) est décrite en détail dans la partie historique. La radioactivité est une source d'énergie qui, comme toute autre source d'énergie (eau, feu, charbon, électricité…), peut être mise en œuvre pour sa caractéristique utilitaire et bienfaitrice ou, à l'opposé, destructrice. Ainsi, le développement de la physique nucléaire a aussi bien conduit à la mise au point de nouvelles armes que de moyens originaux pour traiter efficacement des patients atteints de certaines maladies classées incurables.

Le fait est que cette radioactivité d'origine artificielle a fait son apparition sur la planète plutôt récemment et doit être prise en compte dans le calcul des doses accumulées annuellement. Ainsi, les essais nucléaires aériens réalisés dans le passé comptent pour une valeur moyenne de 0,10 mSv annuelle par individu auxquels on rajoute 0,02 mSv en moyenne dû à l'ensemble des activités industrielles nucléaires, production d'électricité incluse. La médecine nucléaire et l'imagerie médicale, incluant aussi la radiographie pulmonaire, contribuent en moyenne à 1,00 mSv dans la dose annuelle reçue par un individu. En conséquence, il faut ajouter en moyenne 1,10 mSv de radioactivité artificielle à la dose de radioactivité naturelle calculée ci-dessus. De même que pour la radioactivité naturelle, il faut moduler ces valeurs suivant que l'on réside près d'une centrale nucléaire ou que l'on travaille dans un service de radiologie.

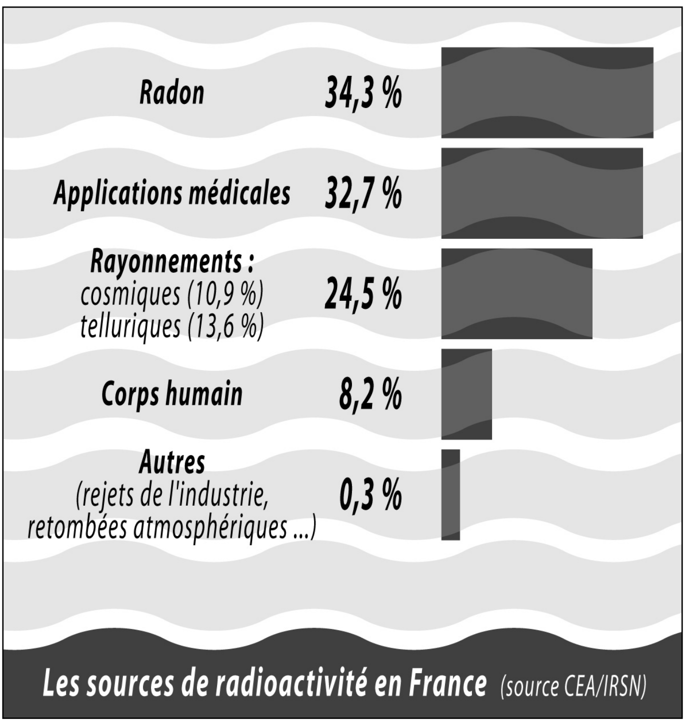


Figure 7. Répartition de la radioactivité à laquelle l'homme est soumis en permanence.

Dans la réalité, pour le grand public qui n'a pas de contact direct avec la radioactivité produite par l'industrie nucléaire, les doses les plus importantes sont donc absorbées au cours des examens médicaux. Une radiographie pulmonaire soumet le patient à une dose équivalente de l'ordre de 0,2 à 0,4 mSv. L'amélioration de la technologie à permis de réduire dans les quarante dernières années cette dose d'un facteur 20. En comparaison, un scanner abdominal soumet le patient à une dose dix fois plus forte, alors qu'une radiographie dentaire correspond à environ 0,002 mSv en dose efficace par cliché.

En médecine nucléaire, technique au cours de laquelle le composé radioactif est injecté, on s'attend à des valeurs bien plus fortes, mais elles restent en réalité limitées. La détermination en est très difficile, car elle est fonction de la distribution de la substance radioactive dans les différents organes. La dose équivalente est estimée à quelques millisieverts et reste inférieure à la dizaine de millisieverts pour une scintigraphie myocardique. Dans ces cas également, l'amélioration des technologies d'imagerie, en particulier au niveau de la sensibilité des détecteurs, a permis depuis les années cinquante, pour un examen équivalent, de diviser par dix à cent la dose équivalente à laquelle est soumise le patient.

En revanche, la thérapie ne se fixe pas de limitation dans la mesure où l'objectif affiché est de détruire les cellules cancéreuses. Bien contrôlées, les méthodes de radiothérapies permettent d'administrer l'équivalent de dizaines de sieverts, confirmant que la radioactivité à hautes doses permet de sauver des patients.

Les risques liés à la radioactivité

Des années d'expérience ont permis de définir une limite entre les bénéfices et les risques liés à l'injection d'une substance radioactive. Qu'il s'agisse de radioactivité naturelle ou artificielle, les effets sont identiques. Bien sûr, irradiation aiguë (accidentelles, radiothérapie) et chronique (radioactivité naturelle, milieu ambiant radioactif, industrie nucléaire) n'ont pas les mêmes effets ! Ce qui fait la différence ? La dose réelle absorbée et l'individu…
Le niveau de radioactivité ambiant moyen sur notre planète a diminué de moitié depuis que l'humanité existe, mais nous baignons quotidiennement dedans. Selon certains chercheurs, cette faible exposition pourrait nous

•••

apporter un certain bénéfice, avoir contribué à l'évolution et participer à des mécanismes de sélection cellulaires par stimulation du système immunitaire. Faute de preuves scientifiques tangibles et d'études statistiques à grande échelle, cette théorie ne fait pas l'unanimité.
Seule certitude, la radioactivité induit des mutations. Mais le seuil à partir duquel apparaît une microtumeur reste inconnu. Les médecins ont donc des références basées sur l'observation pour les expositions générales. Pour un adulte, on estime que les risques liés aux doses (équivalentes) inférieures à 100 mSv (corps entier) sont faibles, les premiers effets cliniques apparaissent après 250 mSv (nausées, légère chute du nombre de globules rouges), la formulation sanguine est modifiée au delà de 1 000 mSv et une personne sur deux décède si elle est soumise à une dose supérieure à 2 500 mSv (corps entier). Concernant les irradiations locales, les cellules en contact direct sont les plus affectées et les effets dépendent du tissu atteint.
Si en imagerie, on reste bien en deçà des valeurs théoriques à risque, en thérapie, de très fortes doses locales sont appliquées pour détruire les cellules surnuméraires ou cancéreuses et atteindre un objectif unique : la guérison. Finalement les plus exposés restent le personnel des industries nucléaires, des unités radiopharmaceutiques et des services hospitaliers de médecine nucléaire où doit s'appliquer impérativement la règle ALARA (As Low As Reasonably Achievable – dose subie aussi faible que raisonnablement possible) !

III. Les radionucléides de médecine nucléaire

Les isotopes utiles en médecine nucléaire se caractérisent par leur période relativement courte qui tient compte des contraintes d'imagerie (temps d'acquisition) et d'élimination biologique (présence effective dans le corps humain), mais aussi de production, de logistique et de traitement des déchets. Pour une période inférieure à deux heures, il n'est pas possible d'envisager sérieusement une phase de fabrication et de distribution qui ne conduise pas à une perte trop importante de produits. Des périodes supérieures à 4 jours posent des problèmes de plus en plus importants par rapport au stockage et à l'élimination des déchets. Ces produits doivent pouvoir être injectés, avalés ou inhalés et leurs vitesses d'élimination ou de décroissance doit être suffisamment grande pour qu'ils ne provoquent pas de conséquences néfastes sur les tissus humains sains. Enfin l'énergie des radionucléides doit être adaptée aux besoins du patient et du médecin.

1 Les émetteurs gamma (γ)

Le tableau suivant regroupe les radionucléides émetteurs gamma les plus couramment utilisés en médecine nucléaire. Dans la pratique, le Technétium 99m, l'Iode 123 et le Thallium 201 sont les radionucléides les plus utilisés en imagerie de médecine nucléaire de nos jours.

Radionucléide	Période	Types d'émissions	Énergies principales	Commentaires
Chrome 51	27,7 j	X, γ	0,32 MeV	
Gallium 67	3,26 j	CE, γ	93 keV 0,19 MeV	Imagerie, mais potentiel thérapie de par son émission d'électrons Auger
Indium 111	67,3 h	γ, CE	0,17 MeV 0,25 MeV	Isotope pouvant de par sa chimie se substituer à l'Yttrium pour l'imagerie. Potentiel thérapeutique du fait de son électron Auger (oncologie – hématologie)
Iode 123	13,2 h	CE, γ	0,16 MeV	Radioisotope permettant une chimie avec liaisons covalentes idéale pour le marquage; potentiel thérapie par son électron Auger (oncologie – neurologie)
Technétium 99m	6,02 h	γ	0,14 MeV	Isotope de diagnostic le plus utilisé, produit à partir d'un système générateur au Molybdène 99 (oncologie – cardiologie)
Thallium 201	3,05 j	X, γ	0,17 MeV	Imagerie de cardiologie
Xénon 127	36,4 j	X, γ	0,20 MeV	Gaz radioactif (oncologie – pneumologie)
Xénon 133	5,24 j	β^-, γ	81 keV	Gaz radioactif (oncologie – pneumologie)

CE : Capture électronique. 1 MeV = 1 million d'électron-Volt; 1 keV = 1 millier d'électron-Volt.

2 Les émetteurs de positons (β^+)

Les radionucléides émetteurs de positons les plus couramment utilisés en médecine nucléaire sont donnés dans le tableau suivant. Parmi ces radionucléides, le Fluor 18 est le seul radioisotope disponible commercialement à grande échelle. Les autres sont essentiellement des outils de recherche. La désintégration des émetteurs β^+ est accompagnée pour tous les radionucléides d'une radiation gamma de 511 keV non mentionnée dans le tableau, correspondant à l'annihilation du positon.

Radionucléide	Période	Types d'émissions	Énergie maximale	Commentaires
Azote 13	10 min	β^+	1,20 MeV	Émetteur de positons, utilité en recherche uniquement, sous forme d'ion ammonium
Carbone 11	20,4 min	β^+	0,96 MeV	Durée de vie juste suffisante pour marquer un produit organique et l'injecter à l'homme sur place immédiatement après marquage
Fluor 18	108 min	β^+	0,63 MeV	Isotope idéal pour l'imagerie TEP ; nécessite néanmoins la proximité de caméras dédiées (oncologie – hématologie – neurologie)
Gallium 68	1,12 h	β^+ γ	1,90 MeV	Émetteur de positons qui peut être produit à partir d'un système générateur au Germanium 68
Iode 124	4,18 j	β^+, CE γ	2,13 MeV	Isotope émetteur de positons, mais avec une composante γ importante
Oxygène 15	2 min	β^+	1,73 MeV	Durée de vie trop courte pour être inséré dans une molécule, mais utilisé tel que, à la sortie du cyclotron, sous forme d'eau marquée à l'Oxygène 15
Rubidium 82m	6,4 h	β^+ γ	3,35 MeV	Produit à partir d'un générateur au Strontium 82 de période 23,6 j ; utilisé en cardiologie
Technétium 94m	53 min	β^+ γ	2,47 MeV	Isotope du technétium émetteur de positons, actuellement à l'état d'outil de recherche
Yttrium 86	14,7 h	β^+	1,25 MeV	Émetteur de positons permettant de faire l'imagerie TEP de produits substitués à l'Yttrium 90 ; outil de recherche

3 Les émetteurs d'électrons (β^-)

Le nombre de radionucléides émetteurs β^- est particulièrement important. À ce stade, une douzaine d'éléments présentent des caractéristiques plus intéressantes. Les plus couramment utilisés en médecine nucléaire sont listés dans le tableau suivant, parmi lesquels certains sont déjà sur le déclin (Phosphore 32 par exemple). Dans la pratique, le Samarium 153, le Strontium 89 et l'Yttrium 90 sont les plus utilisés.

Radionucléide	Période	Types d'émissions	Énergies maximales	Commentaires
Cuivre 67	61,9 h	β^- γ	0,39 MeV	
Erbium 169	9,4 j	β^-	0,35 MeV	Isotope de radiosynoviorthèse (rhumatologie)
Holmium 166	26,8 h	β^-	1,85 MeV	Thérapie (oncologie)
Iode 131	8,02 j	β^-, CE γ	0,61 MeV	Diagnostic et thérapie, idéal pour les maladies thyroïdiennes (oncologie)
Lutétium 177	6,71 j	β^- γ	0,50 MeV	(oncologie)
Phosphore 32	14,3 j	β^-	1,71 MeV	(hématologie)
Rhénium 186	3,77 j	β^-, X γ	1,08 MeV	Produit de radiosynoviorthèse (rhumatologie)
Rhénium 188	16,9 h	β^-, γ	2,12 MeV	Isotope de thérapie, produit à partir d'un générateur au Tungstène 188 (oncologie)
Samarium 153	46,3 h	β^-, γ	0,70 MeV	Utilisé en particulier dans le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses (oncologie)
Strontium 89	50.5 j	β^-	1,49 MeV	Utilisé en particulier dans le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses (oncologie)
Yttrium 90	64,1 h	β^-	2,28 MeV	Isotope produit soit par irradiation dans un réacteur, soit à partir d'un générateur au Strontium 90. Produit de radiothérapie métabolique (oncologie – hématologie) et de radiosynoviorthèse

4 Les émetteurs alpha (α)

Plusieurs équipes travaillent à la mise au point de molécules marquées avec un émetteur alpha. Dans les séries des actinides, donc des atomes lourds, la majorité des radionucléides sont des émetteurs alpha, l'uranium et le plutonium étant les plus connus. Malheureusement, très peu de ces isotopes ont des caractéristiques physiques et chimiques appropriées pour l'utilisation en médecine nucléaire. La législation actuelle rend également leur utilisation, et surtout leur transport délicat. À ce jour, un seul produit marqué avec un alpha-émetteur a été commercialisé : il s'agit du Radium 224 utilisé dans le traitement de la polyarthrite ankylosante. La liste suivante regroupe les radionucléides émetteurs alpha qui sont des candidats potentiels à une commercialisation dans les décennies à venir.

Radionucléide	Période	Types d'émissions	Énergies maximales	Commentaires
Actinium 225	10,0 j	α	5,73 MeV	Alphathérapie ; produit 4 particules α par atome au cours du processus de désintégration. Également isotope parent utilisé dans le générateur de Bismuth 213 (oncologie – hématologie)
Astate 211	7,2 h	α	5,87 MeV	Alphathérapie
Bismuth 212	60,6 min	α, β^-	6,05 MeV	Alphathérapie
Bismuth 213	45,6 min	α, β^-	5,87 MeV	Alphathérapie, obtenu dans un générateur à base d'Actinium 225
Radium 224	3,64 j	α	5,68 MeV	Précurseur de Bismuth 212 dans les générateurs alpha (rhumatologie)

5 Les radionucléides de brachythérapie et de radiothérapie externe

Les radionucléides utiles en radiothérapie externe, interne (implants temporaires) ou en brachythérapie (implants permanents) sont listés dans le tableau suivant. Ils se situent donc hors du champ de la médecine nucléaire. Ils sont caractérisés par des périodes longues et sont utilisés pour la plupart en tant que source de radiations. Il n'est par conséquent pas question de les injecter.

Radionucléide	Période	Types d'émissions	Énergies principales	Commentaires
Californium 252	2,6 ans	n	6,11 MeV	Source de neutrons pour les techniques de thérapie par capture de neutron
Césium 131	9,7 jours	γ, CE	34 keV	Source d'irradiation – stérilisation
Césium 137	30 ans	β^-, γ	1,17 MeV	Source de radiothérapie
Cobalt 60	5,26 ans	β^-, γ	0,32 MeV 1,17 MeV 1,33 MeV	Source de radiothérapie (cobaltothérapie)
Iode 125	59,9 j	γ, CE, X	27 keV	Isotope de base utilisé en analyse biomédicale (radioimmunoanalyse) du sang et des urines. Également comme radioisotope dans les implants pour traitement du cancer de la prostate
Iridium 192	73,83 j	β^-, γ, X	0,67 MeV 0,32 MeV	Implants sous forme de fils métalliques – brachythérapie – cancer du sein
Palladium 103	16,99 j	X, γ	20 keV	Implants radioactifs pour les traitements de cancers de la prostate

6 Les autres radionucléides

Le tableau suivant regroupe d'autres isotopes cités dans le texte pour leur intérêt industriel ou médical, mais qui n'ont aucun lien avec les radiopharmaceutiques, si ce n'est qu'il peut dans certains cas s'agir de produits de décroissance, donc de déchets ou d'isotope parent d'un des radionucléides cité précédemment. Ils sont donnés à titre informatif, comme point de comparaison avec les autres isotopes (énergie et période).

Radionucléide	Période	Types d'émissions	Énergies principales	Commentaires
Carbone 14	5 730 ans	β^-	0,16 MeV	Utile dans la datation des objets ; souvent utilisé comme traceur de recherche pour suivre l'élimination d'un métabolite chez l'animal ou chez l'homme ; présent dans tous les corps carbonés, donc dans l'alimentation humaine
Hydrogène 3 (tritium)	12,3 ans	β^-	19 keV	Présent dans la nature à l'état de traces, donc dans le corps humain. Utilisé en recherche biologique comme marqueur
Molybdène 99	2,75 j	β^- γ	1,37 MeV 0,74 MeV	Non-utilisable directement comme traceurs, mais important parce que précurseur du Technétium 99m dans les générateurs Molybdène 99/Technétium 99m
Strontium 90	28,5 ans	β^-	0,55 MeV	Précurseur de l'Yttrium 90 dans les générateurs Strontium 90/Yttrium 90
Technétium 99	214 000 ans	β^-	0,29 MeV	Produit de désintégration du Technétium 99m. Il n'existe pas d'isotope stable du Technétium
Tungstène 188	69,4 j	γ, β^-	0,35 MeV	Précurseur du Rhénium 188
Uranium 235	710 millions d'années	α	4,40 MeV	
Uranium 238	4,5 milliards d'années	α	4,20 MeV	

Résumé

Dans ce chapitre, nous avons appris qu'un **radionucléide** est une substance qui se dégrade au cours du temps de façon extrêmement régulière en émettant un ou plusieurs **rayonnements**. Cette dégradation ou **décroissance** est définie par une **période** (ou **demi-vie**) correspondant au temps nécessaire pour que la moitié de la substance résiduelle disparaisse. Cette période est spécifique de chaque radionucléide.

Le type de rayonnement émis est également spécifique de chaque radionucléide. Les rayonnements intéressant la médecine nucléaire sont au nombre de quatre. Pour le diagnostic, les rayonnements **gamma** (γ) et **bêta plus** (β^+) ont respectivement conduit au développement des techniques **TEMP** (Tomographie par Émission Mono-photonique ; en anglais SPECT – *Single Photon Emission Computed Tomography*) et **TEP** (Tomographie par Émission de Positons).

Les rayonnement **bêta moins** (β^-) ou **alpha** (α) sont utilisés en radiothérapie métabolique.

La quantité de rayonnement émise par un radionucléide est exprimée en **becquerels** (**Bq**), un becquerel correspondant à la dégradation d'un atome par seconde. La quantité d'énergie transférée par ce rayonnement est exprimée en **grays** (**Gy**) alors que la dose équivalente perçue par un tissu est rapportée en **sieverts** (**Sv**).

On retrouve de la radioactivité dans la quasi totalité des matières existants sur la planète, y compris le corps humain.

L'ensemble de tous les rayonnements perçus par l'homme sur une année correspond en moyenne à 2,4 mSv. Cette valeur sert de référence pour les doses d'origine « non naturelle » reçues par l'homme.

Parmi tous les radionucléides ayant un potentiel en médecine nucléaire, nous ne retiendrons que les plus utilisés : l'Iode 123 et le Technétium 99m pour les émetteurs γ, le Fluor 18 comme émetteur β^+, l'Iode 131, le Strontium 89, l'Yttrium 90 et le Samarium 153 comme émetteur β^-.

L'imagerie par rayonnements gamma

La médecine nucléaire est avant tout un outil d'imagerie fonctionnelle. Le suivi de la distribution de substances radioactives injectées à un patient permet de donner aux médecins des informations non accessibles par d'autres méthodes dans des domaines aussi divers que l'oncologie, l'hématologie, la cardiologie ou la rhumatologie. En fait, presque toutes les spécialités de la médecine peuvent bénéficier de cette technologie. En outre, il est bien évident que le caractère ionisant des radionucléides peut également apporter au patient un intérêt unique sur le plan thérapeutique. Cet aspect sera traité dans un des chapitres suivants. Pendant près d'un demi-siècle, seul le rayonnement gamma a permis l'obtention d'images de qualité et la plupart des produits radiopharmaceutiques ont été développés sur la base des radionucléides émetteurs gamma associé aux outils disponibles pour ce type de rayonnement. Les émetteurs de positons n'ont vu leur développement s'accélérer qu'au cours des deux dernières décennies suite à la mise au point de caméras dédiées et aussi de méthodes de production de radionucléides émetteurs β^+ plus efficaces. Cette technologie en plein essor sera traitée dans un chapitre spécifique.

Radiologie et rayons X

Les premières applications de la radiologie – la plus ancienne technique d'imagerie médicale non-invasive – concernaient le squelette. Le principe est basé sur les propriétés des matières solides, liquides ou gazeuses à atténuer plus ou moins un faisceau externe de rayons X (ondes électromagnétiques). Les organes laissant plus ou moins passer ce rayonnement, on mesure cette intensité sur une plaque photographique ou un détecteur spécifique.

Lors d'une radiographie de contraste souvent utilisée en gastro-entérologie, on opacifie certaines zones en injectant dans les cavités un produit de contraste qui freine les rayons X. Non toxique, s'éliminant rapidement, il est souvent à base d'iode ou de baryum… On a ainsi réalisé les premiers clichés de circulation sanguine, de fonctionnement du foie, de l'estomac ou de la bile.

Depuis les années 50, la qualité des appareillages s'est améliorée, la technologie a fait sa révolution et le numérique, son entrée. Les doses absorbées par le patient et le manipulateur ont considérablement diminué… d'un facteur 20 par exemple pour une radiographie pulmonaire !

Le scanner (ou tomographie, du grec tomein « couper ») a permis de passer à la vitesse supérieure. La tomodensitométrie utilise une source de rayonnement X qui tourne autour du corps et permet l'acquisition d'images en coupe. Les plus perfectionnés (scanner hélicoïdal ou spiralé) fournissent une image tridimensionnelle en 20 secondes à peine. Les nouveaux logiciels permettent même au médecin, une fois le cliché réalisé, de naviguer d'un organe à l'autre ou de transmettre les données à un collègue en un clic de souris…

La radiologie, limitée à l'imagerie anatomique, est utilisée en orthopédie, rhumatologie, orthodontie, pneumologie (radio préventive des poumons, suspicion de cancer pulmonaire) et oncologie (mammographie, dépistage cancer du sein). Précisons enfin que si les rayons X sont considérés comme une forme de radioactivité, un patient qui vient de subir un examen de radiologie n'est pas radioactif. Hors du champ de radiation, l'influence du rayonnement disparaît.

L'échographie

Imperceptibles à l'oreille, réverbérés (écho) ou absorbées par la matière (atténuation), les ultrasons conservent les caractéristiques des sons. Grâce à elles et aux propriétés des tissus, il a été possible de développer l'échographie. De quoi s'agit-il ? D'un outil capable de mesurer et analyser la nature du son réfléchi en fonction du tissu qu'il a traversé et sur lequel il ricoche… Mesurer le temps nécessaire à l'onde pour être détectée permet

…

de calculer la distance parcourue. Des logiciels appropriés restituent alors la forme des organes atteints par le faisceau. Un patient qui vient de subir un examen de sonographie n'est bien sûr pas radioactif !
Dans les dernières années, la définition des images s'est améliorée. La couleur et les séquences animées ont fait leur apparition. On a mis au point des agents de contraste constitués de microbulles d'air piégées dans des substances biodégradables. Les ultrasons étant totalement réfléchis par l'air, ces produits permettent de faire des images de cavités au même titre que les agents opacifiants en radiologie. La résolution des appareils classiques semble faible, mais l'information obtenue est suffisante. Les outils spécifiques hauts de gamme récents donnent une résolution inférieure au dixième de millimètre et sont surtout utilisés pour les analyses de l'œil ou de la peau. L'échographie doppler permet d'analyser les fluides (plus particulièrement le sang et l'irrigation des tissus).
L'échographie a gagné sa renommée dans le suivi des grossesses (obstétrique), mais est très utile en cardiologie (malgré l'interférence des côtes), gastro-entérologie (foie, bile, rein) et urologie (appareils génitaux, vessie). Du fait de l'opacité aux ultrasons des zones contenant de l'air, poumons, tube digestif et os ne sont pas analysables par cette technique.
Les ultrasons ne peuvent être utilisés qu'en tant que modalité de diagnostic limitée à l'imagerie anatomique. Certaines équipes sont à la recherche d'agents de contraste fixés à des vecteurs ciblant un mécanisme bien particulier, mais sont loin d'obtenir un agent commercialisable.

L'Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM ou Imagerie par Résonance Magnétique n'est pas basée sur la radioactivité mais le magnétisme. Soumis à un champ magnétique défini, les noyaux de certains atomes s'alignent sur celui-ci comme de mini-aimants. En appliquant une onde de radiofréquence spécifique, on va pouvoir modifier le sens de rotation de ces atomes. Ils vibrent à la même fréquence que cette onde (résonance). Lorsqu'on interrompt la stimulation, leur retour à l'état normal se traduit par une restitution d'énergie et donc par un signal mesurable dont on peut trouver l'origine pratiquement atome par atome avec leur localisation dans l'espace.
Tous les atomes ne possèdent pas cette propriété, mais l'hydrogène, atome le plus commun dans l'eau et les graisses, reste l'élément de référence. L'IRM permet de visualiser tous les tissus organiques, et grâce aux progrès de l'informatique, en trois dimensions. Comme la densité de ces atomes diffère d'un organe à l'autre, on obtient des images avec une précision de quelques millimètres (inférieurs au mm dans les outils en cours de développement) ! Des éléments comme le fer ont des propriétés analogues au

proton, et la présence de particules, pièces de métal (implants, prothèses) et oxydes de fer (produits de maquillage) peut interférer avec l'image et gêner son interprétation.
On améliore la qualité de l'image par l'utilisation d'agents de contraste dont la plupart est à base de gadolinium. Ces substances permettent d'obtenir des images spécifiques beaucoup plus précises de certains organes.
Si l'IRM était moins onéreuse (près de 400 appareils en France en 2005), elle remplacerait la plupart des techniques d'imagerie médicale. Pour le moment, on la réserve aux diagnostics délicats (muscles, tendons, cerveau, tumeurs) ou pour lesquels elle est unique ou la plus efficace (neurologie, ophtalmologie, cardiovasculaire, endocrinologie, oncologie). Un patient qui vient de subir un examen d'IRM n'est ni magnétisé, ni radioactif évidemment ! L'IRM reste limitée à l'imagerie anatomique même si l'analyse fonctionnelle est possible en cas précis (suivi de l'irrigation du cerveau, des taux d'oxygène contenus dans le sang pour le fonctionnement du cœur). On espère donc trouver des agents de contraste pour une imagerie fonctionnelle en oncologie, mais atteindre la sensibilité d'un radiopharmaceutique reste techniquement inaccessible.

La combinaison des techniques d'imagerie

Radiologie, échographie et IRM sont pour le moment, et sans doute pour longtemps encore, limitées à l'analyse anatomique des résultats. On peut très facilement identifier des organes, vérifier leur conformation, éventuellement suivre les modifications de forme dans le temps et en particulier leur croissance ou leur reconstitution… Mais, avec ses données, les médecins sont incapables de dire si le tissu qu'ils étudient fonctionne idéalement. Aucune information sur les mécanismes régissant les cellules n'est disponible par ces techniques. Seule une méthode capable de mimer ces mécanismes cellulaires pourrait leur fournir cette réponse !
L'imagerie de médecine nucléaire est la seule à faire à la fois une analyse morphologique des organes et une analyse fonctionnelle des tissus. La précision de la mesure restera à l'avantage des trois premières méthodes (radiologie, échographie, IRM). Les médecins l'ont bien compris et savent également que les quatre méthodes sont complémentaires, chacune donnant des informations d'un niveau différent.
La mise au point récente d'outils mixtes, combinant ces technologies d'imagerie morphologique (radiologie, échographie, IRM) et d'imagerie fonctionnelle (TEMP, TEP) répond à ce besoin.

I. Les méthodes d'imagerie de médecine nucléaire

L'imagerie nucléaire met en œuvre soit des sels et complexes radioactifs, soit des molécules classiques de la pharmacie (médicaments) ou de la biochimie (hormones, anticorps) dénommées vecteurs, auxquels un radionucléide (marqueur) aura été greffé. Ces molécules sont introduites dans l'organisme par injection, ingestion ou inhalation et le médecin pourra suivre leur parcours au moyen de détecteurs appropriés (caméras) grâce au signal radioactif émis par le radioisotope (scintigraphie). Le terme traceur ou radiotraceur est utilisé pour définir ces molécules radiopharmaceutiques destinées à l'obtention d'images.

L'ensemble de la structure moléculaire du produit injecté doit être conçu de telle façon que le radioisotope ne se désolidarise pas de son vecteur par un processus biologique naturel (métabolisation rapide) ou ne s'élimine pas trop vite de l'organisme. Cette entité participe au mécanisme naturel cellulaire et permet de le suivre. Le diagnostic de médecine nucléaire est donc avant tout un diagnostic d'exploration fonctionnelle. L'image recueillie évolue au cours du temps jusqu'à élimination complète du traceur. Cette technique ne peut être utilisée pour obtenir des images d'un organe dégradé, parce que la molécule radioactive ne pourra pas participer aux mécanismes biologiques cellulaires. On peut ainsi l'utiliser pour différencier un cerveau en fonctionnement d'un cerveau cliniquement mort. Cette différentiation n'est pas possible avec d'autres techniques d'imagerie. IRM, Rayons X et Ultrasons permettront toujours d'obtenir une image de l'état ou de la forme d'un corps ou d'un organe, que l'individu soit vivant ou décédé. Le résultat sera totalement différent avec des traceurs radioisotopiques sur un organe qui ne fonctionne plus, même s'il est irrigué artificiellement.

Les quantités administrées sont extrêmement faibles, mais suffisantes pour être détectées. La grande force de l'imagerie en médecine nucléaire réside dans cette sensibilité. Les gamma caméras peuvent détecter des quantités infimes de traceur, inférieures au milliardième de gramme, alors qu'il est nécessaire d'atteindre des

concentrations locales de l'ordre du dixième de milligramme pour les produits de contraste en radiologie, voire du dixième de gramme en IRM. Les quantités de traceurs nécessaires pour les études diagnostiques en médecine nucléaire sont tellement faibles que bien que ceux-ci participent au mécanisme biologique normal de la cellule, ils ne le perturbent pas. La quantité d'iode radioactif (Iode 123 ou Iode 131) utilisée au cours d'une scintigraphie thyroïdienne reste plus de mille fois inférieure à la dose d'iode stable (Iode 127) absorbée quotidiennement avec les aliments.

En revanche, cette sensibilité élevée est accompagnée d'une résolution spatiale médiocre, c'est-à-dire qu'il est difficile, voire impossible d'obtenir des images nettes et des détails visibles. La forme et la taille de petites lésions ne peuvent pas être décrites précisément et la méthode ne permet pas de différencier pour le moment deux lésions voisines de moins d'un centimètre. Cependant, même pour de très petites tumeurs, celles-ci resteront visibles si le contraste est suffisant, c'est-à-dire si le bruit de fond n'est pas trop important, ou mieux, si le marqueur est vraiment spécifique de cette tumeur et ne se fixe pas sur les tissus voisins. Cette limite physique explique pourquoi la technique n'est pas utilisée en routine dans certaines applications comme dans la mammoscintigraphie. D'un point de vue propriétés physiques, c'est-à-dire au niveau des détecteurs, l'outil a sans doute atteint ses limites avec des résolutions de l'ordre de 3 à 5 millimètres. L'arrivée récente de la technique mixte TEP/TDM permet maintenant aux médecins de s'affranchir de cette limite, car la localisation de la source est devenue extrêmement précise, même si l'image de la source reste moins nette. Un autre grand pas reste à franchir en améliorant la spécificité des vecteurs, c'est-à-dire leur capacité à se fixer sur une tumeur tout en restant à un taux très faible dans les cellules saines.

Les radioisotopes utilisés en médecine nucléaire d'imagerie se doivent d'avoir des périodes relativement courtes. La radioactivité du patient décroît donc rapidement au cours du temps. Il peut quitter le service hospitalier quand ce taux de radioactivité est redescendu à un seuil qui correspond aux normes imposées pour le public. En fait,

dans la plupart des utilisations diagnostiques, ce seuil n'est même jamais dépassé, ce qui fait qu'aucune hospitalisation ou maintien dans un service hospitalier protégé n'est nécessaire. Rappelons que le taux de radioactivité est réduit d'un facteur 1 000 après une durée de 10 périodes et que la radioactivité émise est 100 fois inférieure à un mètre comparé à 10 centimètres. Donc à la fois la réduction du temps de présence dans la zone et l'augmentation de la distance contribuent efficacement à la réduction des doses reçues par l'entourage. Cette règle est particulièrement valable pour le personnel médical en contact permanent avec des patients. Les doses émises suite à une simple injection de produits radioactifs d'imagerie sont sans conséquence pour le patient, et donc encore moins pour son entourage familial.

1 La scintigraphie

La scintigraphie couvre les techniques analysant les rayonnements γ pour les transformer en une image à plat, similaire à un cliché de rayons X. Le rayonnement provient de la substance injectée au patient, qui s'est concentrée dans certains tissus. Ces tissus deviennent donc eux-mêmes la source de ce rayonnement qui impactera la plaque photographique ou les détecteurs spécifiques, contrairement à l'imagerie par rayons X pour laquelle une source externe est nécessaire pendant la durée de la génération de l'image.

Faisons un rapide tour des maladies qui peuvent bénéficier de la scintigraphie. La quasi-totalité des organes peuvent être explorés par cette technique, et surtout leur fonctionnement peut être contrôlé sans nécessité d'intervention chirurgicale de type biopsie. C'est une méthode dite non-invasive.

Une des explorations les plus couramment utilisées est probablement la scintigraphie osseuse. Une image du corps entier d'un patient présentant des douleurs osseuses permet d'obtenir des informations sur le fonctionnement osseux. La scintigraphie détectera toute augmentation du métabolisme osseux correspondant à une lésion. Presque tous les cancers solides forment à terme des métastases qui se développent systématiquement sur les os.

La scintigraphie osseuse permet de rechercher de façon efficace ces métastases osseuses.

Le cœur est un autre organe qui bénéficie des avancées de cette technologie. Après tout malaise cardiaque ou dans presque tous les cas de douleur thoracique, donc de suspicion de défaillance cardiaque, le patient est soumis à un contrôle qui très fréquemment nécessite une scintigraphie myocardique. L'outil permet non seulement de contrôler l'état du muscle cardiaque, mais aussi la façon dont il est irrigué, donc le fonctionnement de la pompe cardiaque. La technique se base sur le suivi des mécanismes biologiques cardiaques et ne s'attarde pas à la forme de l'organe. Les images de scintigraphie myocardique ne présentent en conséquence que peu de ressemblance avec un cœur.

Le rein bénéficie également des propriétés des vecteurs radiomarqués spécifiques. La scintigraphie rénale donne à l'urologue des informations importantes sur les échanges sanguins et l'état fonctionnel de l'organe. Les hypertendus et les diabétiques ainsi que les patients susceptibles de présenter des calculs rénaux subissent des contrôles de routine.

L'imagerie par scintigraphie de la thyroïde est la méthode la plus spécifique qui soit du fait de l'accumulation systématique dans ce tissu de tout iode absorbé. La scintigraphie thyroïdienne est utilisée pour dépister les anomalies de fonctionnement de la glande thyroïdienne (hyper- ou hypo-thyroïdie) ainsi que les tumeurs malignes de cette glande. Les métastases de cancers thyroïdiens accumulent l'iode aussi spécifiquement, permettant ainsi un suivi de l'évolution de la maladie avec les mêmes outils.

Quant au cerveau, les outils disponibles à ce jour permettent surtout de contrôler l'état des vaisseaux d'irrigation et de suivre les maladies telles que l'épilepsie, éventuellement la maladie d'Alzheimer. Les molécules de scintigraphie cérébrale plus spécifique pour, par exemple une détection précoce des maladies de Parkinson ou d'Alzheimer, sont encore à un état de développement précoce. Néanmoins les premiers produits utilisés en neurologie, et plus particulièrement pour le suivi des maladies neurodégénératives entrent sur le marché.

La scintigraphie pulmonaire est une technique plus particulière. Elle nécessite l'utilisation de gaz radioactif inhalé permettant d'obtenir une image de l'ensemble des alvéoles des voies aériennes accessibles. Cette technique est appelée scintigraphie pulmonaire de ventilation et complète une scintigraphie pulmonaire de perfusion qui permet de voir au niveau du poumon la distribution d'un produit injecté par voie veineuse. En superposant ces deux images on peut dessiner l'interface de contact entre l'oxygène de l'air et le système sanguin au niveau des poumons. Pour un malade atteint d'une embolie pulmonaire, une image incomplète permet d'identifier les zones qui ne participent plus à cette fonction d'oxygénation.

Enfin, la médecine nucléaire peut apporter de précieux indices dans la détermination de zones infectées ou enflammées si celles-ci touchent des organes internes difficilement accessibles ou des tissus mous. Très peu utilisée en Europe, mais de plus en plus au États-Unis, la technique permet par exemple de confirmer la présence d'une appendicite avant une intervention chirurgicale. Cette aide au diagnostic permet au médecin d'éviter des imbroglios juridiques post-opératoires, s'il s'avère que l'intervention n'avait pas lieu d'être.

2 Les produits utilisés en scintigraphie

Les radiopharmaceutiques de diagnostic, qui se concentrent dans le tissu à analyser, possèdent des propriétés biologiques, chimiques et radiochimiques particulières. L'expérience acquise au cours des cinquante dernières années a permis de mieux connaître les mécanismes favorisant cette concentration locale, ce qui autorise les chercheurs à développer plus rapidement des molécules plus spécifiques, donc plus efficaces.

L'efficacité diagnostique d'un radiopharmaceutique est évidemment liée à la spécificité du vecteur, la partie non radioactive de la molécule et à la demi-vie de l'isotope qui lui est rattaché. Ces paramètres ne sont cependant pas suffisants, car si cette molécule radiopharmaceutiques se dégrade avant qu'elle n'ait atteint sa cible ou quitte celle-ci sans interaction, son utilité devient nulle.

Radiopharmaceutiques de diagnostic commercialisés et leurs indications (émetteurs gamma)

Isotope	Forme chimique du radiopharmaceutique	Indications
Chrome 51	Chromate de sodium	Marquage in vitro/ex vivo des globules rouges (mesure des volumes, masses et temps de survie)
	Edetate	Filtration rénale
Gallium 67	Citrate	Imagerie tumorale, localisation des inflammations
Indium 111	Chlorure DTPA Oxyquinoline	Marquage de peptides, de protéines et d'anticorps pour imagerie en oncologie et hématologie
Iode 123	Iodure de sodium	Scintigraphie de la thyroïde Marquage de molécules pour imagerie
	Iobenguane (MIBG)	Étude morphologique et fonctionnelle de la thyroïde Détection de tumeurs
	FP-CIT	Neurologie (maladie de Parkinson)
	Acides gras	Étude du métabolisme cardiaque
Iode 125	Albumine sérique humaine iodée	Étude du volume sanguin et du renouvellement de l'albumine sanguine
Iode 131	Iodohippurate de sodium	Étude de la filtration rénale
	Iodomethylnorcholesterol	Maladies adenocorticales
Fer 59	Citrate ferrique	Absorption gastro-intestinale
Rubidium 82		Imagerie cardiaque (émetteur β^+)
Technétium 99m	Albumine humaine	Imagerie vasculaire et pulmonaire
	Bicisate	Imagerie cérébrale
	Disofenine	Évaluation de la fonction biliaire
	DTPA	Imagerie vasculaire cérébrale, rénale et pulmonaire
	Exametazine (HMPAO)	Perfusion cérébrale – marquage des cellules sanguines pour détection des infections
	Mébrofénine	Imagerie hépatique
	Mertiatide	Filtration rénale
	Pertechnétate de sodium	Imagerie vasculaire cérébrale, imagerie des glandes salivaires, gastro-entérologie, voies lacrymales
	Phosphonates (medronate – oxydronate – pyrophosphate)	Scintigraphie osseuse – imagerie des métastases osseuses
	Phytate	Imagerie hépatique
	Pyrophosphate stannique	Imagerie vasculaire
	Sestamibi	Imagerie cardiaque
	Sulfure de rhénium colloïdal	Imagerie hépatique, détection du ganglion sentinelle
	Succimer	Imagerie du cortex rénal
	Tetrofosmine	Imagerie des sites infectieux de structure cancéreuse
	Anticorps et peptides	
Thallium 201	Chlorure	Scintigraphie myocardique (détection des infarctus, ischémies et nécroses)
Xénon 127 et 133	Xénon (gaz)	Perfusion pulmonaire et cérébrale

Abréviations : DTPA, acide diéthylène triamino pentaacétique ; HMPAO, hexamethyl propylène amine oxime ; FP-CIT, fluoropropyl carbométhoxy iodophényl tropane ; MIBG, metaiodo benzyl guanidine.

Il convient donc de tenir compte d'un autre paramètre appelé demi-vie effective qui prend en compte le temps de contact entre le ligand et sa cible. Plus encore que de connaître le temps d'émission du radioisotope, il est crucial de pouvoir disposer de données concernant le temps de résidence de la molécule dans la cellule visée, la demi-vie biologique. L'idéal serait bien sûr d'avoir accès à une molécule dont le temps de résidence dans la cellule ou l'organe ciblé est maximum et quasi nul dans toutes les autres parties du corps. Ce n'est bien sûr jamais le cas. À l'exception de l'iode utilisé pour imager ou traiter la thyroïde et pour lequel l'isotope lui-même est le ligand, c'est bien le vecteur qui joue ce rôle important qui consiste à fixer sélectivement le radiopharmaceutique à l'organe cible. La combinaison de la période de l'isotope et de la demi-vie biologique définit la demi-vie effective, celle qui permet de savoir l'impact réel d'une molécule sur sa cible.

Le radiopharmaceutique idéal est défini par un binding élevé (capacité d'une molécule à se fixer à l'intérieur ou en surface d'une cellule, donc sur un récepteur). Pour un couple récepteur ligand défini, ces valeurs de fixation sont connues la plupart du temps. Le radiochimiste aura pour tâche principale de fixer le radioisotope sur cette molécule en évitant de perturber l'interaction avec le récepteur, donc son efficacité biologique.

II. Les outils d'imagerie

Les images de médecine nucléaire sont essentiellement obtenues à l'aide d'une caméra détectrice de rayonnements gamma. Cet outil spécifique des rayons gamma est équipé d'une tête de détection qui analyse en un seul passage une surface pouvant aller jusqu'à 40 x 60 cm. Les rayons qui sont émis dans toutes les directions de l'espace sont sélectionnés par passage au travers d'un collimateur chargé de ne prendre en considération que ceux qui proviennent de façon perpendiculaire au détecteur. Ce détecteur constitué d'un cristal sensible aux rayonnements (iodure de sodium par exemple) est couplé à un photomultiplicateur qui transforme l'impact du

rayonnement en impulsion électronique. Les impacts sont donc analysés point par point en image planaire. La qualité d'une caméra gamma est fonction de la sensibilité du cristal de détection et de la résolution du collimateur. En déplaçant la tête de détection le long du corps, une image de scintigraphie planaire statique du corps entier est obtenue en quelques minutes. Cette technique est utilisée dans presque toutes les indications de médecine nucléaire à l'exception de celles concernant le cœur et le cerveau.

Le même type d'appareillage permet d'obtenir sur une région délimitée une image dynamique, c'est-à-dire permettant de suivre l'évolution de la distribution du radiopharmaceutique à travers les organes pendant un temps déterminé. Les processus d'irrigation sanguine peuvent être suivis. En prenant des clichés de façon séquentielle sur une durée prédéterminée avec un espacement défini et régulier entre chaque prise de vue, l'observation du fonctionnement du foie ou des reins ne pose plus de problème.

La méthode TEMP (Tomographie par Émission Mono-Photonique ou SPECT *Single Photon Emission Computed Tomography* en anglais) reprend les principes de la caméra gamma appliqués à un scanner, outil équivalant aux appareils utilisés en radiographie. La source de photons est en revanche située dans le patient lui-même puisque le radioisotope lui a été injecté et la méthode ne nécessite bien sûr pas d'irradiations supplémentaires. L'appareil est généralement muni de deux ou trois détecteurs qui tournent autour du patient et permettent d'obtenir une image en coupe. Si cette acquisition de données est réalisée parallèlement à une analyse linéaire, une image tridimensionnelle du corps est obtenue. Cette amélioration récente a été rendue possible grâce à l'évolution des calculateurs très puissants dont sont dotés ces appareils. La méthode TEMP est idéale pour analyser des zones bien définies et réduites en taille comme le cœur ou le cerveau.

Les durées d'acquisition restant relativement longues, des organes en mouvement tels que le cœur sont plus difficiles à imager ou du moins à interpréter. Le problème a été contourné en couplant la prise d'image avec les battements cardiaques. Entre deux pulsations, la période est fractionnée en une trentaine de séquences et les

impacts gamma enregistrés pendant chaque fraction de temps sont accumulés séparément. Au bout d'une dizaine de minutes, une trentaine d'images différentes correspondant chacune à une séquence précise du battement cardiaque est enregistrée. En les faisant défiler dans l'ordre et en boucle, une séquence animée du battement cardiaque est reconstruite. Cette technique en mode dynamique est appelée Tomographie synchronisée à l'électrocardiogramme (*Gated SPECT*).

Cette technique spéciale peut également être mise en œuvre quand il s'agit de faire des images dans le voisinage du poumon, autre organe en mouvement régulier, en couplant l'acquisition des images aux mouvements de la respiration.

La caméra TEP, Tomographie par Émission de Positons (*PET* en anglais, *Positron Emission Tomography*) profite de l'avantage apporté par l'émission simultanée et dans deux sens opposés de deux photons gamma lors de la collision du positon avec un électron. Les détecteurs sont placés en couronne autour du patient et mesurent les doubles impacts concomitants. L'analyse mathématique permet d'en déduire l'origine. L'appareillage a suffisamment évolué pour permettre l'obtention des images tridimensionnelles du corps entier, et la précision est telle que cette technique est devenue courante dans les analyses du cerveau. Mais l'application la plus courante est liée à l'utilisation du vecteur FDG permettant une détection et une localisation bien précise des tumeurs et de leurs métastases. Le chapitre suivant reprend plus en détail cette technologie de pointe.

III. La détection du ganglion sentinelle

Parmi les autres outils utiles dans la détection de la radioactivité, nous ne citerons que les sondes per-opératoires. Celles-ci permettent de localiser ponctuellement une concentration en substance radioactive préalablement injectée au patient et qui a la propriété de s'accumuler spécifiquement dans la zone ciblée. L'appareil, de la taille d'un gros crayon, permettra au chirurgien de trouver facilement une

zone de forte concentration à l'aide de ce détecteur. Dans ce type de chirurgie, la radioactivité joue le rôle d'un marqueur équivalent à un colorant dont la détection ne peut se faire qu'avec un outil approprié.

Deux types de sondes sont disponibles : les détecteurs à scintillation formés d'un cristal à scintillation (iodure de sodium activé au thallium) couplé à un photomultiplicateur et les sondes à semi-conducteurs (cadmium-tellure) associé à un préamplificateur. Ces sondes sont utilisées pour la détection et la mesure de concentrations de radioactivité dans les tumeurs (cancers colorectaux, cancers du sein, cancer des ovaires, mélanomes) et la détection de ganglions sentinelles (mélanomes, sein).

Le mécanisme de dissémination des métastases profite du réseau établi par le système lymphatique. Les cellules tumorales libérées par la tumeur primaire sont initialement détruites par les macrophages présents dans les ganglions lymphatiques. Le parcours suivi par ces cellules est identique pendant toute la période de croissance de la tumeur primaire. La première métastase s'installera dans le premier ganglion se trouvant sur ce trajet, dès lors que les macrophages contenus dans ce ganglion ne seront plus capables de détruire les cellules colonisatrices. Ce ganglion est appelé sentinelle.

L'identification et la localisation exacte du ganglion sentinelle prennent toute leur importance, car l'absence de cellules cancéreuses dans ce seul tissu permettra de confirmer que le cancer ne s'est pas étendu au-delà de la tumeur primaire. Le mécanisme de propagation des métastases étant connu depuis plusieurs décennies, il a fallu très rapidement envisager la suppression de façon chirurgicale d'une partie du système lymphatique au départ de la tumeur (lymphadénectomie). Dans le cas du cancer du sein, il touche en général le système lymphatique irriguant le bras du même côté que le sein atteint. Cette ablation chirurgicale est pratiquée systématiquement depuis lors et permet effectivement d'éviter beaucoup de récidives. Cette technique a malheureusement l'inconvénient de présenter de nombreux effets secondaires et une morbidité élevée. Les chirurgiens ont donc envisagé de substituer à la lymphadénectomie une excision limitée de la tumeur primaire ainsi que du ganglion sentinelle.

Les premières techniques de détection ont consisté à injecter autour de la tumeur primaire, un colorant, en l'occurrence du bleu de méthylène, qui, en diffusant, emprunte en quelques minutes les mêmes voies que les cellules libérées par cette tumeur. Le chirurgien n'aura plus qu'à prélever la zone la plus colorée qu'il détectera lors de l'opération. La technique est limitée par la diffusion trop rapide des particules du fait de leur taille trop faible et à la non-visibilité des ganglions localisés en profondeur.

La radioactivité est venue récemment au secours des chirurgiens. En remplaçant le colorant par des particules neutres, de la taille des cellules circulantes, et marquées avec un radioisotope à courte vie, il est possible non seulement de suivre à la trace la diffusion des cellules tumorales, mais aussi de repérer en profondeur le ganglion sentinelle.

Dans la pratique, le médecin nucléaire injecte à plusieurs endroits autour de la tumeur de la patiente à l'aide d'une seringue une suspension de nano-particules (particules de la taille de quelques millionièmes de millimètres) marquées avec du Technétium 99m (période 6 heures). Après un quart d'heure d'attente, ces particules auront diffusé et auront commencé à s'accumuler dans le ganglion sentinelle. À l'aide de la sonde spécialement adaptée à cette technique, il est possible de détecter la zone où cette radioactivité s'est accumulée et compte tenu de la valeur mesurée, le médecin peut même estimer la profondeur du ganglion, donc faire un repérage.

L'ablation chirurgicale successivement de la tumeur et du ganglion sentinelle peut se faire le lendemain, après décroissance de la radioactivité.

Une analyse histo-pathologique du ganglion sentinelle permettra de déterminer le niveau de formation d'une métastase. Un résultat négatif est synonyme de cancer non disséminé. Un résultat positif doit orienter vers des examens complémentaires et un suivi régulier qui permettront de décider si une thérapie plus lourde est nécessaire.

La technique a démontré une efficacité équivalente pour le traitement des mélanomes qui ont la particularité de former leurs premières métastases à des sites distants de plusieurs dizaines de centimètres de la tumeur initiale.

Résumé

L'imagerie nucléaire met en œuvre des substances radioactives (radionucléide associé à une molécule organique, le **vecteur**) qui, une fois injectées dans le patient, ont la propriété de se distribuer et de se concentrer dans des tissus bien spécifiques liés à la nature des vecteurs sur lesquels les radionucléides sont fixés. En utilisant des isotopes émetteurs gamma, il sera possible d'obtenir une image plane d'une zone définie et d'en tirer un diagnostic sur l'évolution de la maladie qui affecte ce tissu. Cette méthode d'**exploration fonctionnelle** est appelée **scintigraphie**.

Associée à des détecteurs tournant autour du patient et à des outils informatiques puissants, la technique permet d'obtenir des images de coupes, et la reconstitution d'images tridimensionnelles. C'est la **TEMP** (Tomographie par Émission Mono-Photonique ou ***SPECT*** *Single Photon Emission Computed Tomography*).

Pratiquement tous les tissus et organes ont fait l'objet du développement de vecteurs spécifiques auxquels ont été associés dans la plupart des cas, le Technétium 99m. Pour certains tissus, le cerveau plus précisément, l'Iode 123 a prouvé un intérêt particulier.

La **Tomographie synchronisée** à l'électrocardiogramme (*Gated SPECT*), mode dynamique, technique d'acquisition d'images couplée au mouvement du cœur (ou du poumon) a permis de faire abstraction de ces facteurs perturbateurs.

La **TEP** (Tomographie par Émission de Positons) profite de l'émission simultanée de deux photons gamma dans deux sens rigoureusement opposés, nécessitant un appareillage doté de détecteurs disposés en couronne autour du patient.

Enfin, on peut suivre localement le déplacement de la radioactivité au moyen de sondes. Cette technique est plus particulièrement appliquée dans la **détection des ganglions sentinelles**, permettant une excision plus efficace de la tumeur d'un cancer du sein, réduisant considérablement le risque de formation ultérieure de métastases.

L'imagerie TEP : la Tomographie par Émission de Positons

La Tomographie par Émission de Positons (TEP) utilise les propriétés particulières des émetteurs bêta plus (+) qui sont injectés au patient sous forme de produits marqués se liant spécifiquement aux cellules dont on veut obtenir une image. Les émetteurs de positons ont la particularité de produire par annihilation deux photons gamma. Ces radionucléides pourraient donc être utilisés et détectés avec l'outillage classique de spectrométrie. Néanmoins, ces photons gamma présentent deux particularités intéressantes supplémentaires. D'une part, ils sont émis dans deux sens opposés l'un de l'autre, et d'autre part, ils ont la même énergie de 511 keV quel que soit l'isotope utilisé. Cette technique nécessite donc un outil d'imagerie adapté qui lui donne toute sa puissance et sa spécificité.

Dès que le Fluor 18 a été identifié comme le radioisotope idéal pour cette technologie d'imagerie de part ses propriétés physiques et chimiques et que sa production de façon industrielle devenait réaliste, on a assisté à une envolée du développement de cette technologie initialement entraînée par le produit marqué de référence, le FDG. La tomographie par émission de positons est sur le point de dépasser les techniques TEMP de par sa polyvalence et pourrait devenir sous peu le nouveau standard de l'imagerie fonctionnelle.

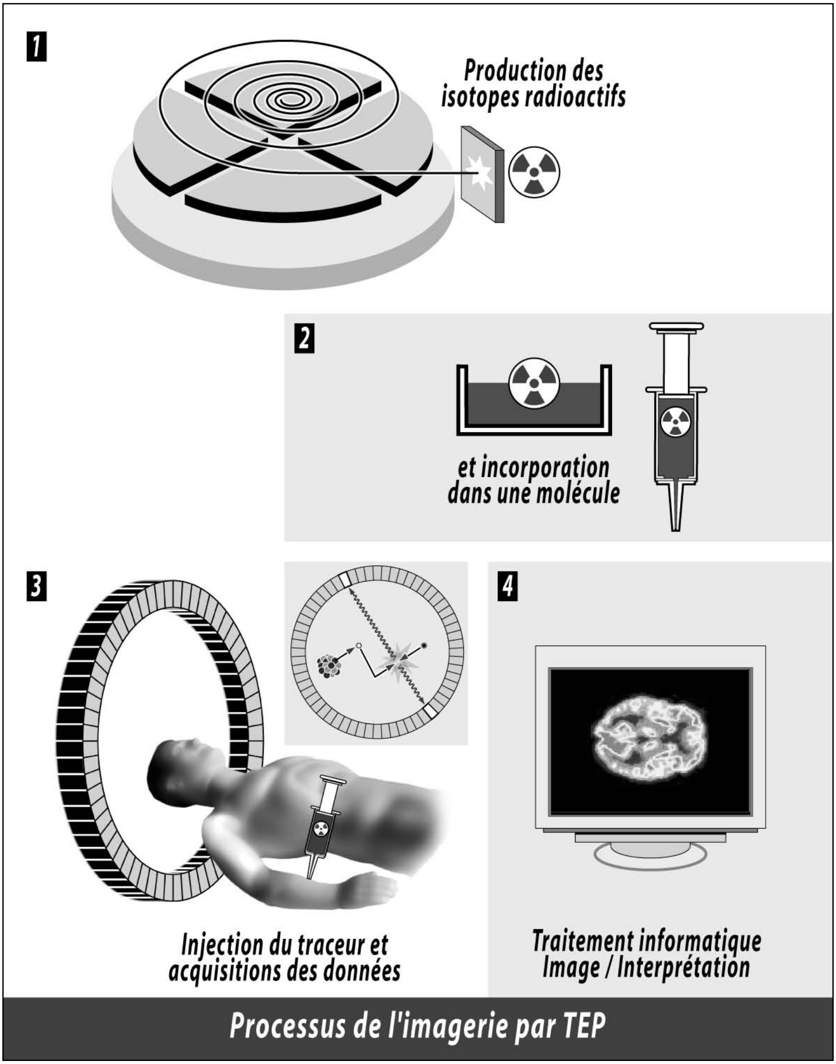


Figure 8. Du fait de la courte vie du Fluor 18, l'imagerie TEP nécessite une mise en œuvre en quatre étapes qui doit être réalisée dans le temps le plus bref possible : production du Fluor 18 dans un cyclotron (1) ; synthèse de la molécule de FDG dans une unité de radiochimie (2) ; transport de la dose sur le site d'imagerie ; injection au patient et acquisition de l'image au moyen d'une caméra TEP (3). La dernière étape qui consiste à traiter les informations et à interpréter les résultats (4) est évidemment indépendante des étapes précédentes.

I. Le principe de l'imagerie

Le rayonnement bêta plus (β^+) est une émission d'électrons de charge positive, donc de l'antimatière, les positons (*positrons* en anglais), particulièrement instables, qui, dès qu'ils rencontrent des électrons, s'autodétruisent (s'annihilent) pour émettre deux photons qui s'éloignent l'un de l'autre dans deux sens strictement opposés avec une énergie de 511 keV. En plaçant des capteurs adaptés de part et d'autre du site d'émission, couplés à des calculateurs adéquats, il est possible de localiser le point d'origine de la collision entre l'électron et le positon. Les techniques d'analyse d'imagerie associées à un enregistrement de données en coupes successives (tomographiques) permet de créer des images bidimensionnelles voire tridimensionnelles. C'est la méthode de tomographie par émission de positons ou plus simplement TEP (*Positron Emission Tomography*, *PET* en anglais).

Malheureusement, selon l'énergie d'éjection du positon, celui-ci peut parcourir une distance de plusieurs millimètres à partir de son point d'éjection avant de rencontrer un électron. L'image finale, correspondant à la somme des points d'impacts, donnera la distribution statistique de ces points d'annihilation et non la distribution de l'origine de l'émission des positons. Ces quelques millimètres de différences avec l'origine réelle du signal β^+ expriment aussi la limite incontournable de résolution et donc de qualité d'image de la méthode. Cette résolution de l'ordre de quelques millimètres est néanmoins considérée comme excellente du fait de la spécificité des vecteurs utilisés. Certaines micrométastases, c'est-à-dire les métastases et les tumeurs de l'ordre de 3 à 5 millimètres de diamètre restent encore visibles du fait du contraste important avec le bruit de fond, mais leur taille réelle ne peut pas être évaluée. Cette propriété d'imager de très petites zones n'est donc pas liée au radioisotope, mais à la spécificité du vecteur sur lequel est greffé cet élément.

Plusieurs radionucléides émetteurs β^+ ont été utilisés, mais aucun n'a réussi à détrôner le Fluor 18, élément polyvalent aussi bien de part ses propriétés radiologiques que physico-chimiques.

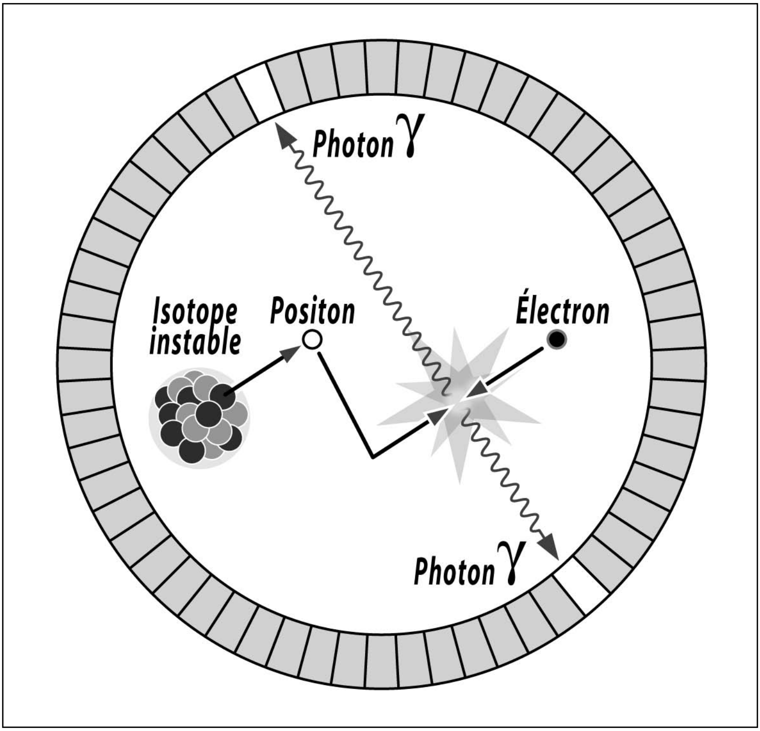


Figure 9. Principe de l'émission d'un positon et de la détection des deux photons gamma générés au cours du processus d'annihilation. Les détecteurs sont placés en couronne autour de la source.

II. La source du rayonnement

Le rayonnement utilisé dans cette technique a pour origine un atome de très petite taille, le Fluor 18, de la famille des halogènes et fortement électronégatif. Il a la particularité de pouvoir former une liaison covalente très stable avec le carbone, contrairement aux autres halogènes et en particulier au très labile atome d'iode, et de ce fait ne nécessite pas la mise en place de ligands basés sur une chimie de coordination encombrante, nécessaire pour les métaux. Du fait de son très faible encombrement stérique, moins de deux fois plus grand qu'un atome d'hydrogène, le fluor peut aisément se

substituer à d'autres atomes de la molécule active sans interférer radicalement avec les propriétés biologiques de ces substances.

D'un point de vue propriétés physico-chimiques, le fluor est donc un candidat idéal pour le marquage de molécules d'imagerie. Malheureusement, le seul isotope fluoré radioactif vraiment intéressant, le Fluor 18, n'a qu'une demi-vie de 108 minutes. Cette propriété originale est à la fois un avantage et un inconvénient. La courte période favorisera une élimination rapide et un faible impact dans l'accumulation de déchets. Le patient restera également en contact limité avec la radioactivité. En revanche, le temps alloué à la fabrication, à la synthèse, aux analyses, à la logistique et aux procédures d'imagerie devra être adapté à cette forte contrainte.

Le Fluor 18 est un émetteur β^+ pur produisant deux photons de 511 keV, c'est-à-dire sans rayonnement secondaire néfaste. Ce radioisotope est produit à l'aide d'un cyclotron par bombardement d'une cible contenant de l'eau enrichie en Oxygène 18, un isotope stable de l'oxygène présent à 0,2 % dans la nature, par un faisceau de protons. La méthode de purification automatisée en sortie de cyclotron permet d'obtenir cet isotope sous une forme débarrassée de toute impureté radionucléidique formée concomitamment. La solution utilisable par les radiochimistes contient une forme très diluée de fluorure de sodium actif. La chimie développée autour de cet isotope a permis de mettre au point la synthèse de molécules organiques fluorées par des méthodes essentiellement de substitution nucléophile à fort rendement. À ce jour, toute méthode de synthèse générale d'introduction de fluor de façon quantitative et à basse température sans sous-produits toxiques (ou facilement séparables) apporterait une amélioration évidente à cette technologie.

Pour mémoire, rappelons que d'autres radionucléides émetteurs de positons, en particulier le Carbone 11, peuvent être utilisés en TEP sur des molécules spécifiques marquées, mais aucune n'a donné lieu à la mise au point d'un produit commercial, du fait d'une demi-vie encore plus courte (20 minutes).

III. Le produit marqué : le fludéoxyglucose

Les cellules cancéreuses sont avides de glucose et en consomment en plus grande quantité qu'une cellule dite normale. En marquant le glucose par un radionucléide, il sera possible de différencier les cellules consommatrices de sucre des autres. Le [^{18}F] fludéoxyglucose ([^{18}F] – fluoro-2-désoxy-D-glucose), autrement dit le FDG, est un sucre dont un des groupements hydroxyles (fonction alcool) a été substitué par un élément Fluor 18. Cette substitution a été réalisée de telle façon qu'au cours de la première étape d'ingestion par la cellule, la molécule reste non seulement reconnue par celle-ci, mais subit la première transformation métabolique (phosphorylation) qui l'empêchera d'en ressortir. La deuxième étape de phosphorylation devant se réaliser sur le site fluoré ne pouvant avoir lieu, la molécule reste piégée dans cette cellule de la même façon que toutes les autres molécules identiques qui ont été assimilées, créant une accumulation et donc un signal radioactif de plus en plus intense.

La partie du FDG non consommée par les cellules est très rapidement éliminée par voie urinaire. Le fluor piégé dans les cellules se désintègre rapidement et, suivant la décroissance rapide de cet isotope, une vingtaine d'heures après l'injection, bien moins d'un millième de la dose de radioactivité initiale est encore détectable dans le corps.

Le FDG est injecté par voie intraveineuse à une dose d'environ 350 MBq. Toutes les cellules consommatrices de glucose vont piéger cette molécule et en particulier toutes les cellules en action : à côté des cellules en cours de croissance et de prolifération, dont en particulier les tumeurs et leurs métastases, on pourra également distinguer le cerveau et le cœur, ouvrant ainsi d'autres perspectives pour l'imagerie. Les cellules musculaires également consommatrices de glucose seront moins visibles si l'injection est précédée d'une courte période de repos pour le patient.

Le FDG est connu depuis les années 1970. Sa première mise sur le marché officielle en France date de novembre 1998 alors qu'il était utilisé de façon occasionnelle et pour des besoins de recherche clinique par les rares centres disposant d'un cyclotron. D'autres

pays, les États-Unis, l'Allemagne ou la Belgique notamment possédaient une avance d'une dizaine d'années sur la France dans l'utilisation hospitalière de cette technologie. Depuis l'obtention de cette autorisation de mise sur le marché et un soutien gouvernemental accru, un réseau de cyclotrons, associés à des unités de production automatisées de FDG est en cours de mise en place. Des crédits importants ont été débloqués pour équiper le territoire français en caméras TEP et ainsi combler le retard avec les pays voisins.

Néanmoins à ce jour, et bien que de nombreuses molécules fluorées aient été synthétisées, le FDG reste la seule substance disponible à plus grande échelle pour répondre aux besoins de la technologie TEP.

IV. Production et équipement

La production de FDG passe par la maîtrise de la production du Fluor 18, sa purification, son utilisation par une technique automatisée dans la synthèse de la molécule active et enfin la vérification de la qualité du produit final avant distribution. Toutes ces opérations doivent être réalisées en quelques heures, de façon à perdre le minimum de matière active. Compte tenu de l'obligation d'injecter la molécule au patient le plus rapidement possible après sa synthèse, il n'a pas été trouvé de meilleure solution que de délocaliser la fabrication de l'isotope et de la molécule marquée auprès des sites utilisateurs. Les unités de production équipées d'un cyclotron sont construites à des endroits stratégiques permettant de couvrir le secteur des utilisateurs potentiels. Les caméras sont réparties à moins de trois ou quatre heures de trajet, indépendamment du moyen de transport utilisé. Au-delà de cette durée, la quantité de matière perdue devient trop importante, les prix des doses augmentent proportionnellement et le coût du transport ne reste plus négligeable.

Chaque caméra permet d'étudier un peu plus d'un patient par heure et les nouveaux modèles permettent de passer deux voire trois patients à l'heure. Chaque unité de production, cyclotron inclus, a un statut d'établissement pharmaceutique et doit impérativement se plier aux règles générales de la production pharmaceutique. Elle est

gérée par un pharmacien responsable qui devient le garant de la qualité des produits délivrés.

Le nombre de cyclotrons va se stabiliser très vite, compte tenu de l'investissement nécessaire pour l'appareil et son infrastructure, de l'ordre de 5 millions d'Euros. Le nombre de patients pouvant bénéficier à l'avenir de cette technologie dépendra essentiellement du nombre de caméras. Le nouveau plan d'équipement hospitalier permettant aux grands centres des investissements dans ce domaine a fixé ce taux à une caméra par million d'habitants, soit une soixantaine de caméras TEP qui seront associées à une douzaine de cyclotrons pour la France. Très récemment (2005), ce chiffre a été revu à la hausse et 80 caméras devraient être implantées en France d'ici 2008. Il est très probable que ce chiffre croîtra encore au vu des applications nouvelles que permet cette technique dans les domaines de l'oncologie, l'hématologie, la cardiologie et la neurologie. Les autres pays Européens, à la traîne, à l'exception de l'Allemagne et la Belgique vont très certainement suivre et s'équiper de même d'ici à 2010.

Compte tenu de l'évolution de la technologie, les nouveaux équipements installés sont majoritairement des systèmes hybrides, combinant la Tomographie à Émission de Positons avec des caméras de Tomodensimétrie à rayons X. Ces outils, inventés en 2000 et commercialisés depuis 2002, appelés plus simplement TEP/TDM ou TEP/Scan (*PET/CT* en anglais), permettent d'obtenir les images superposées des deux modalités et donc de localiser avec beaucoup plus de précision les éléments observés.

V. Les applications en cancérologie

Les indications officielles du FDG, celles décrites dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché français, couvrent les domaines suivants : le FDG est utile dans la caractérisation de nodules pulmonaires isolés et le diagnostic d'adénopathies cervicales métastatiques d'origine inconnue. Il sert à l'évaluation de cancers pulmonaires primaires incluant la détection de métastases

distantes du poumon, à l'évaluation de tumeurs de la zone tête et cou incluant l'assistance à la biopsie guidée, ainsi que de tumeurs de cancer colorectal récurrent, de lymphomes et de mélanomes malins. En suivi de réponse thérapeutique, il est utilisé pour les cancers de la région tête et cou et du lymphome malin. Enfin, il sert à la détection, dans le cas de suspicion raisonnable, de récurrences de cancers de la région tête et cou, de cancers primaires du poumon, de cancers colorectaux, de lymphome malin et de mélanome malin.

En réalité, du fait de son universalité, le FDG est capable de détecter l'apparition de cellules cancéreuses tumorales ou métastatiques de presque tout cancer dit solide. Néanmoins la démonstration de son efficacité n'a pas encore été réalisée dans tous les cas et d'autres techniques moins coûteuses peuvent apporter une information équivalente. En particulier, il pourrait très bien servir à la détection du cancer du sein, voire de sa prévention, mais d'autres méthodes de détection efficaces permettent de confirmer un diagnostic souvent plus rapidement.

Le FDG devient utile quand il y a suspicion de présence tumorale, ou que le diagnostic ne peut pas être obtenu clairement avec des méthodes plus classiques, du fait de l'absence de marqueurs tumoraux adéquats ou de la difficulté d'accès de la zone considérée.

Au-delà du FDG, de nombreux vecteurs développés sur la base de mécanismes biologiques et marqués au Fluor 18 ont trouvé des applications spécifiques en oncologie. On ne citera que les molécules de structures simples telles que le FNa (Fluorure de sodium), la FLT (Fluoro déoxythymidine), la FDHT (fluoro 5-alpha dihydro testosterone), le FETNIM (fluoro erythro nitroimidazole) ou la FMT (fluoro alphaméthyl tyrosine) qui sont utilisés pour la détection spécifique de cancer du sein, de la prostate, du larynx ou de mélanomes, respectivement. Malheureusement et malgré leur potentiel diagnostic, ces molécules conservent une utilisation confidentielle, le plus souvent dans le cadre d'études cliniques, et ce, du fait de la synthèse difficile, du coût élevé, du faible retour sur investissement et de la complexité à transformer ces produits en médicaments officiellement reconnus par les agences du médicament européennes.

VI. Les applications hors cancérologie

Le cœur et le cerveau, tissus fortement consommateurs de glucose, sont donc des candidats potentiels pour l'imagerie par le FDG. Le bruit de fond sera par contre plus élevé et fréquemment gênant.

En ce qui concerne l'application au myocarde, celle-ci est fortement concurrencée par des techniques plus classiques et surtout moins coûteuses de scintigraphie par une méthode au Technétium 99m ou au Thallium 201. Néanmoins, ces méthodes présentant également des limites, il se peut que la TEP gagne un intérêt si l'on arrivait à démontrer que le FDG est capable de faire la démonstration d'une mesure de la viabilité du myocarde, détermination très difficile par d'autres méthodes. L'utilisation de vecteurs spécifiques des mécanismes cardio-vasculaires ouvrira d'autres voies encore plus prometteuses.

C'est dans le cadre de l'étude des maladies neurodégénératives que la TEP a apporté sa plus grande contribution. La quasi-totalité des molécules actives sur les cellules neuronales peut être marquée au fluor. Contrairement au technétium et aux autres métaux nécessitant des groupements chélatants (cages moléculaires qui maintiennent le métal fixé au vecteur), le fluor bénéficiera d'une chimie qui lui évitera d'ajouter une contrainte supplémentaire biologique, le passage de la barrière hémato-encéphalique (sang vers le cerveau). Tous les dérivés fluorés conservent cette propriété pratiquement à l'identique du vecteur non marqué, ce qui leur permet d'accéder aux récepteurs neuronaux à des concentrations particulièrement élevées. Le FDG dans ce cas ne présente donc qu'un intérêt limité, car trop peu spécifique. D'autres molécules ont donc été marquées au Fluor 18 et ont permis d'étudier des pathologies particulières, mais au-delà, le comportement et la réponse à tout stimuli du cerveau. Ces vecteurs ont pour nom dopamines, sérotonines ou benzodiazépines.

VII. Évolution des émetteurs de positons

Du côté des isotopes, le fluor n'est pas le seul digne d'intérêt, mais reste à ce jour, le seul qui ait conduit à un développement commercial.

Parmi les autres émetteurs β^+ produits en cyclotron, citons le Carbone 11 (période 15 minutes) disponible sous forme de dioxyde de carbone ou d'iodure de méthyle, donc facilement intégrable dans une structure moléculaire organique, si sa demi-vie n'était pas aussi limitée. Un quart d'heure pour effectuer une synthèse suivie d'une purification et d'un contrôle de qualité, laisse peu de disponibilités pour le chimiste. En fait, très peu de molécules sont adaptées pour permettre l'intégration d'un Carbone 11 et toutes celles développées à ce jour vont vraisemblablement rester confinées à l'état de produits confidentiels pour recherche clinique. L'Oxygène 15 est encore plus original de par sa période (2 minutes), mais est néanmoins utilisé sous forme d'eau marquée, purifiée et injectée directement à la sortie du cyclotron. Cette technique permet au médecin d'obtenir des informations sur l'irrigation de certains tissus et les échanges de fluides.

Parmi les isotopes émetteurs β^+ de période plus longue, le Gallium 68 pourrait présenter un intérêt car il est fabriqué par décroissance du Germanium 68 au moyen d'un générateur. Il ne nécessite donc pas la lourde installation d'un cyclotron. Son caractère métallique oblige le chimiste à développer des structures organiques plus complexes. Aucun produit basé sur le Gallium 68 n'a réussi à percer à ce jour. Les radiochimistes sont à la recherche de nouveaux isotopes émetteurs β^+, mais se heurtent essentiellement à des problèmes de production et de propriétés physico-chimiques. Il est fort à parier que le fluor restera le meilleur élément émetteur β^+ commercialisé pour les décennies à venir.

Résumé

Les **émetteurs de positons** (β^+) donc d'électrons positifs (anti-électrons) produisent deux photons, suite à leur collision avec un électron, en conséquence de leur **annihilation**. Ces deux photons, de même énergie, sont émis dans deux sens totalement opposés. Des détecteurs placés de part et d'autre de ce lieu d'émission permettent de localiser

avec exactitude l'origine de la source. Dans la pratique, plusieurs détecteurs sont placés en couronne autour du point d'émission.

Parmi les émetteurs de positons utiles en médecine nucléaire, le **Fluor 18**, de période inférieure à deux heures a trouvé un débouché inestimable dans l'imagerie médicale de diagnostic. C'est au travers de l'utilisation du dérivé glucose fluoré, le **FDG** (fludéoxyglucose) que la technologie **TEP** (**Tomographie par Émission de Positons**) a démontré son efficacité en oncologie.

La mise en œuvre de cette technologie nécessite néanmoins la création de structures (cyclotrons, laboratoires de synthèse…) délocalisées et adaptées à cette courte demi-vie. Le développement de la technologie sera de plus fonction de l'investissement en caméras qui sera réalisé sur le territoire considéré.

D'autres produits fluorés sont en cours d'évaluation et permettront sous peu de diagnostiquer, puis de faire le suivi de l'évolution d'une pathologie pendant le traitement du malade dans des domaines couvrant aussi bien l'oncologie, l'hématologie, la cardiologie ou la neurologie.



Crédit : Cis bio international

Préparation de radiopharmaceutiques au télémanipulateur derrière d'épais verres au plomb.



Crédit : Cis bio international

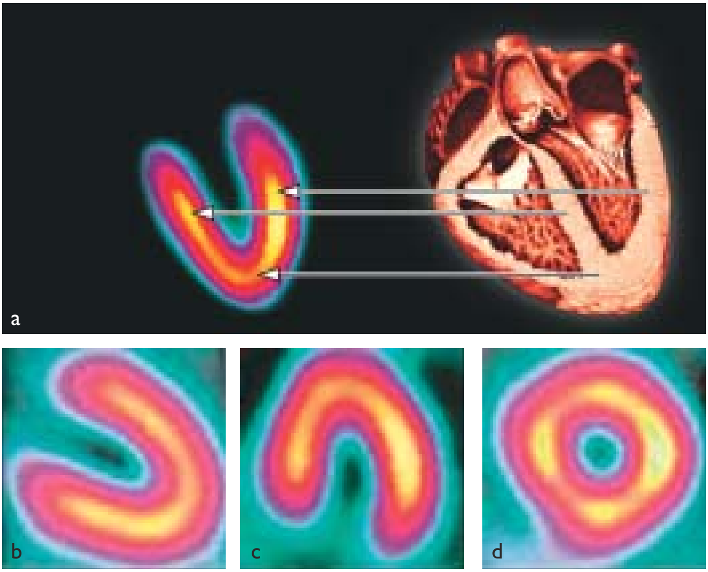
Préparation par l'ouverture arrière d'une enceinte de production de FDG montrant l'outillage présent dans la cellule.



Cyclotron 35 MeV pour la production de radionucléides (Thallium 201, Iode 123 et Indium 111) *(équipement IBA)*.



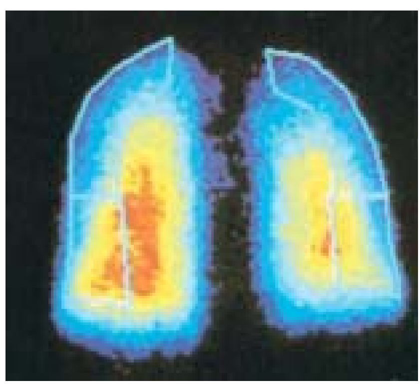
Cyclotron 18 Mev pour la production de Fluor 18. La vue de l'appareil ouvert montre les quadrupoles permettant l'accélération des protons *(équipement General Electric)*.



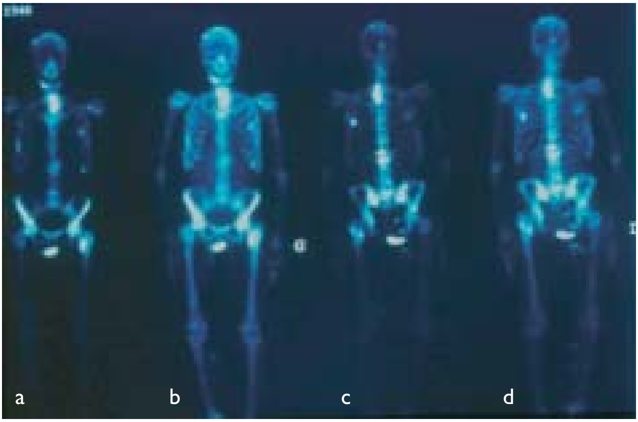
Crédit : GE/ Amersham Healthcare

(a) Image cardiaque obtenue après injection de Technetium 99m tetrofosmin. La substance radioactive est intégrée par les cellules en fonctionnement. Le taux d'absorption par les cellules cardiaques est directement lié à la radioactivité, elle-même visualisée par une échelle de couleurs fonction de l'intensité. On peut donc très nettement mettre en regard la partie musculaire de l'organe qui sera visible sous la forme d'un U en coupes faites de face (b) ou de profil (c) et en anneau en vue de dessus (d). Une réduction de la taille de cette zone ou une absence de couleurs correspond à une zone ischémiée. Si cette zone ne retourne pas à une forme normale après une sollicitation physique (test de stress : vélo, marche), on peut même considérer que cette zone est nécrosée. Le traitement médicamenteux sera adapté en conséquence.

L'imagerie pulmonaire de ventilation est obtenue par inhalation d'un gaz contenant des atomes radioactifs. Plus la capacité pulmonaire est élevée, plus la zone radioactive est grande. La concentration en substance radioactivive est visualisée par des couleurs dont l'échelle est fonction de l'intensité. Les poumons obturés (à droite) donneront évidemment une image incomplète par rapport à un poumon normal (à gauche).

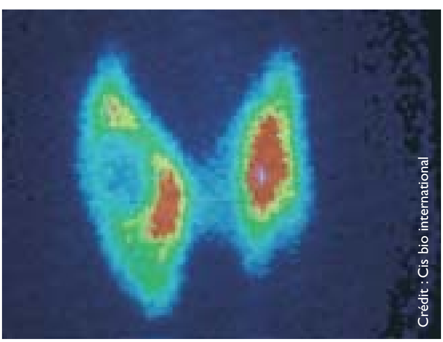


Crédit : Cis bio international



Crédit : Cis bio international

Certains produits (MDP, EDTMP) permettent de visualiser très facilement les métastases osseuses de patients cancéreux. Afin de démontrer l'efficacité de ces produits en thérapie, il est possible d'injecter dans un premier temps, la molécule marquée avec un radioisotope d'imagerie (le Technétium 99m par exemple, images a et c correspondant à des vues antérieures et postérieures d'un même patient). Le même produit substitué par du Samarium 153 montre qu'il se fixe sur les mêmes tumeurs et métastases (images b et d). Cette comparaison est exceptionnellement possible car le Samarium 153 est à la fois émetteur gamma (imagerie) et beta moins (thérapie). Ce radionucléide n'est en principe utilisé que pour la thérapie et il agira directement dans les zones en surbrillance. On notera que le faible bruit de fond détecté par exemple sur bras et jambes démontre que la fixation se fait sur les cellules tumorales et non sur les os eux-mêmes.

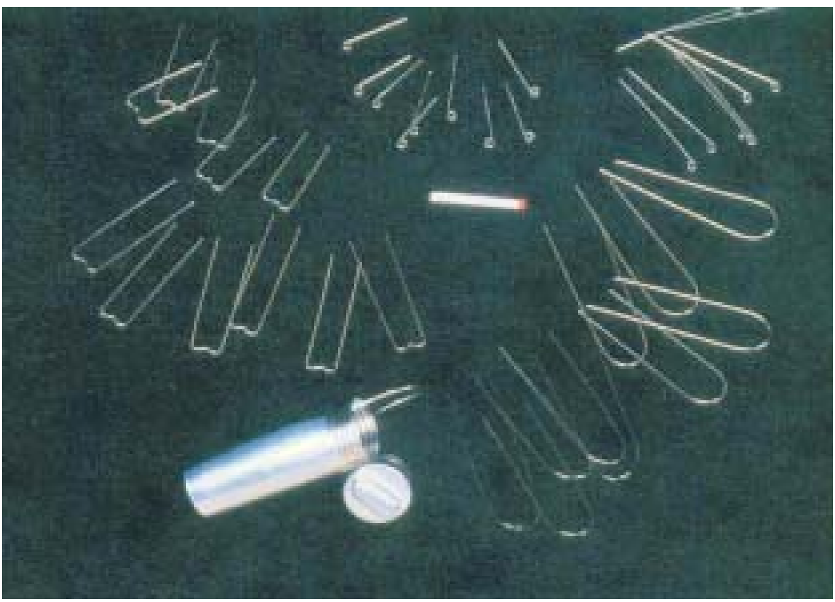

Crédit : Cis bio international

L'injection d'Iode 131 permet de visualiser très nettement et spécifiquement la thyroïde, tissu avide d'iode. La zone faiblement émettrice sur la partie gauche de l'image (lobe droit de la thyroïde) indique très nettement la présence d'un nodule froid isolé et bien délimité, dont l'examen échographique permettra de trancher entre une tumeur bénigne solide (excroissance cellulaire bénigne empêchant le bon fonctionnement de cet organe) ou un kyste. En cas de nodule chaud ou hyperfixant, l'Iode 131 étant à la fois émetteur gamma et bêta moins peut être utilisé à de faibles doses pour visualiser, et à de plus fortes doses en thérapie pour détruire les cellules sur lequel il s'est fixé.



Crédit : Cis bio international – Prof. G. Mödder, Cologne

À droite, image obtenue grâce au technetium 99m permettant de localiser les zones inflammatoires (doigt à gauche et poignet à droite). Un traitement local de radiosynoviorthèse de ce cas de polyarthrite (à gauche) se traduira par une disparition totale de ces zones foncées après quelques semaines.



Crédit : Cis bio international

Exemple d'implants pour brachythérapie formés de fils métalliques qui seront posés directement dans la tumeur pendant une durée bien définie afin de permettre une destruction localisée des cellules tumorales environnantes. L'allumette placée au centre donne une idée de la taille de ces implants, mais indirectement aussi une idée de la taille des tumeurs dans lesquels ils seront mis en place. Le médecin adaptera la longueur en fonction de la zone à traiter.

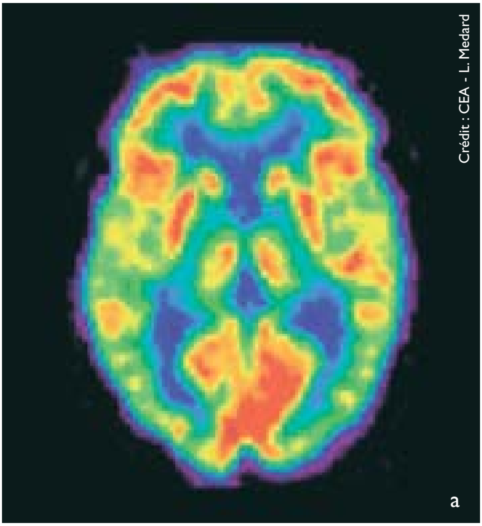


Crédit : Siemens

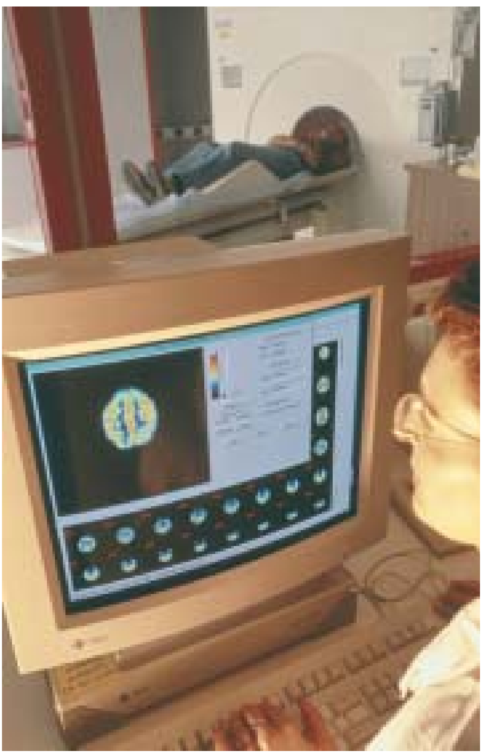


Crédit : Philips Medical Systems

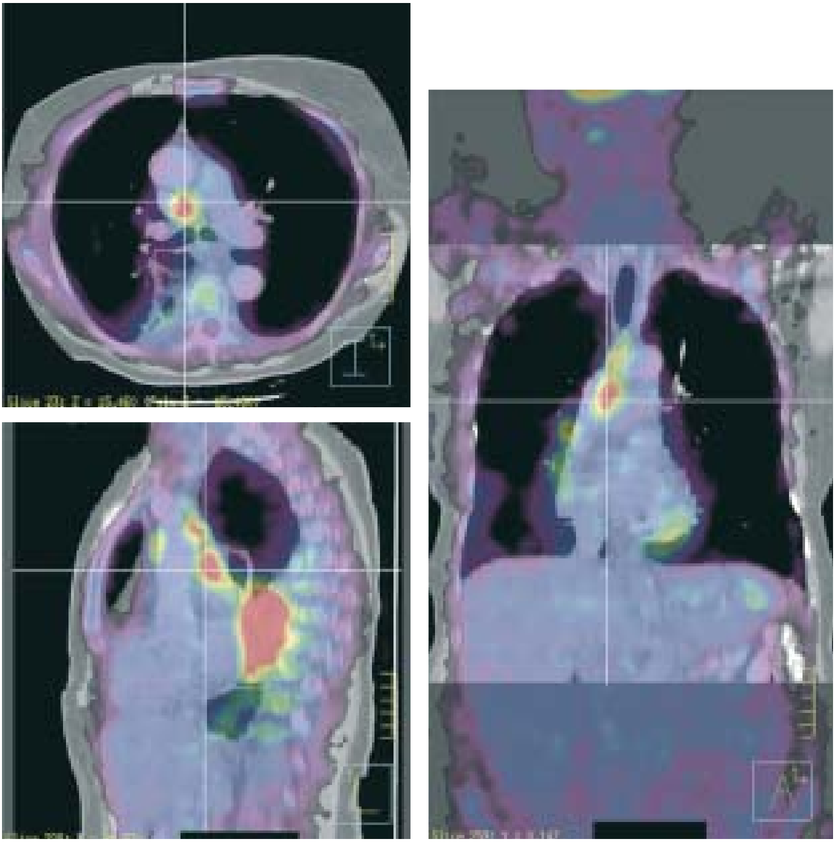
Les équipements de médecine nucléaire sont, pour un néophyte, extérieurement très peu différents d'un appareil d'IRM. Les deux appareils présentés sur cette page sont de type mixte TEP/ TDM. Le patient auquel on aura injecté du fludeoxyglucose radioactif sera placé sur la table d'examen et sera soumis, en deux passages successifs, à l'analyse fonctionnelle (mesure de la radioactivité concentrée dans certains tissus) et morphologique (visualisation des organes par rayons X). La superposition de ces deux images permettra d'identifier exactement la localisation des cellules impliquées dans la maladie (tumeur, métastase, mais aussi site d'infection ou d'inflammation), donnant une information très précise sur le niveau d'extension de la maladie.



Les outils de Tomographie par Émission de Positons sont idéals pour l'étude du comportement du cerveau. Compte tenu de la diffusion rapide de ces molécules dans le cerveau, mais aussi de la demi-vie courte des molécules marquées au Fluor 18 ou au Carbone 11, il est possible de visualiser, non seulement les défauts de fonctionnement par rapport à l'image d'un cerveau normal (image du cerveau sain après injection de FDG, image a), mais aussi d'étudier les zones activées en fonction des stimulations demandées (penser, regarder, bouger, ...).



Crédit : CEA - L. Medard



Crédit : Société Philips

Les images obtenues par superposition de scan TEP après injection de FDG (en couleur) au scan rayon X (fond grisé) obtenu presque simultanément avec un appareil TEP/TDM permettent de visualiser très clairement la position des tumeurs et des métastases dans les trois dimensions de l'espace. Les couleurs se rapportent à une échelle qui est fonction de l'intensité du rayonnement donc de la concentration en glucose absorbé. Ainsi le rouge indique ici une forte absorption de glucose alors que le bleu correspondrait au bruit de fond. Néanmoins, il ne faut pas oublier que, à côté des cellules tumorales, le cœur (plus grosse tache rouge) et le cerveau sont également des tissus grands consommateurs de glucose.

Les méthodes thérapeutiques

Les effets ionisants des rayonnements peuvent tout naturellement servir à la thérapie par destruction des cellules surnuméraires ou anormales. Quand un radionucléide est fixé à une substance qui préfère se concentrer dans un certain type de cellules, il détruira ces mêmes cellules. C'est le principe simplifié de la radiothérapie vectorisée (radionucléide fixé à un élément vecteur).

La propriété d'un radiopharmaceutique à se concentrer dans un tissu ou un organe particulier, sa spécificité, est due uniquement à la qualité du vecteur, c'est-à-dire la molécule sur laquelle est fixé le radionucléide. L'iode, sous forme d'iodure, fait exception car cet élément, quelle que soit la forme saline, s'accumule spontanément dans les tissus thyroïdiens, qu'ils soient normaux ou cancéreux et donc, ne nécessite pas son association à un vecteur. La spécificité du vecteur est démontrée par la distribution radioisotopique tissulaire. L'image obtenue par le rayonnement gamma d'un radionucléide émetteur gamma fixé sur le vecteur traduit la répartition de cette molécule dans les tissus du patient. Le remplacement de l'isotope émetteur gamma de ce radiopharmaceutique de diagnostic par un isotope émetteur bêta ou alpha ne modifiera pas la distribution tissulaire de la molécule marquée. En revanche, l'irradiation de type ionisante affectera les cellules infiltrées d'une manière radicalement différente. La substitution radionucléidique conduit à transformer un radiopharmaceutique d'imagerie en radiopharmaceutique de

thérapie, ou en tout cas de destruction cellulaire locale. En théorie, la technique paraît très simple. Dans la pratique, elle ne peut être effective que si la substitution d'un isotope par un autre sur le même vecteur puisse se faire sans modification chimique et biologique de ce dernier.

La technologie s'applique bien au-delà des mécanismes métaboliques et toute molécule biologiquement « active » présente un intérêt à être marquée, que l'on veuille étudier des mécanismes hormonaux ou enzymatiques, d'interactions ligands et récepteurs, de transport, voire de reproduction cellulaire. Le terme de radiothérapie métabolique utilisé fréquemment mériterait d'être remplacé par celui de radiothérapie interne ou plus précisément, vectorisée.

I. La radiothérapie métabolique

Les radionucléides qui interviennent dans le métabolisme d'une cellule, c'est-à-dire dans son mécanisme de fonctionnement biologique, peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques, car leur effet dommageable sera opérant au sein même de la cellule. C'est la radiothérapie métabolique.

Ainsi, l'iode s'accumule naturellement et spécifiquement dans la thyroïde. Le traitement de patients par iode radioactif s'est avéré être d'une efficacité inespérée dans toutes les affections de ce tissu. L'iode a été le premier radionucléide administré à l'homme à grande échelle dans un but thérapeutique, et n'a depuis les années quarante pas démenti son efficacité. Donné par voie orale, l'Iode 131, sous sa simple forme de sel de sodium, est utilisé dans le traitement de maladies bénignes de la thyroïde telle que la maladie de Grave (goitre diffus, trouble du système immunitaire qui perturbe la régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes), des formes toxiques de goitres, de l'hyperthyroïdie et dans l'élimination des nodules thyroïdiens bénins ou résiduels post chirurgicaux. Il est également utilisé dans les thérapies de conditions malignes (cancer de la thyroïde) incluant les métastases pour peu que la tumeur soit capable d'accumuler de cet élément. L'Iode 131, émetteur à la fois γ

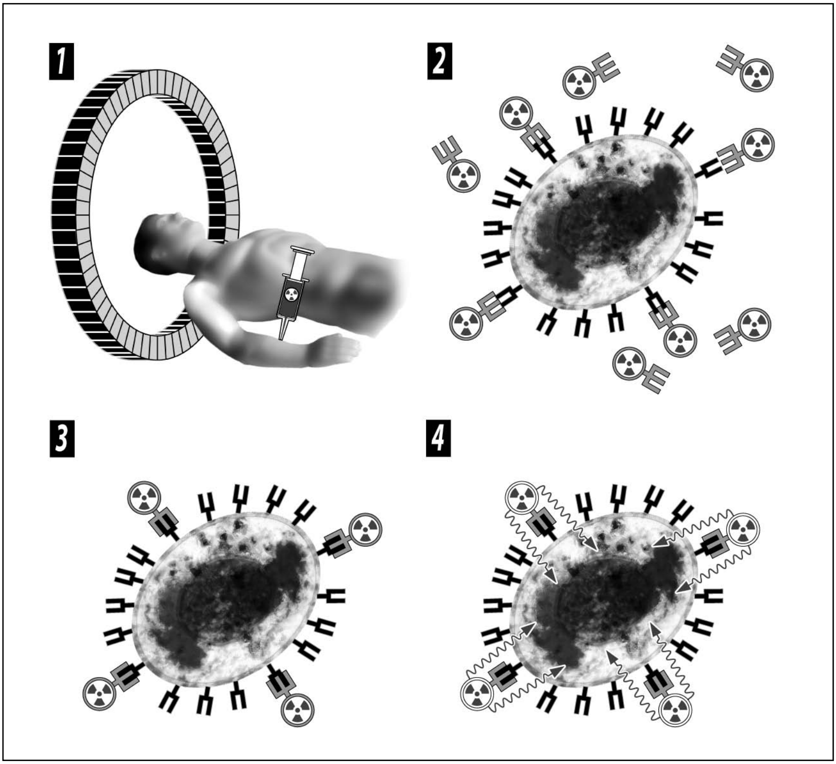


Figure 10. Principe de la radiothérapie métabolique : la substance radioactive fixée à un vecteur est injectée au patient (1). La cellule cancéreuse possède en surface des récepteurs spécifiques que le vecteur est capable de reconnaître. Ce vecteur se fixe sur ces récepteurs qui n'existent qu'en grand nombre sur les cellules tumorales (2). Pendant que les molécules qui n'ont pas trouvé à s'accoupler s'éliminent de façon naturelle du corps (3), les radionucléides se désintègrent lentement en détruisant les cellules de leur environnement direct (4) par émission bêta.

et β^-, est également utilisé à plus faible dose pour l'imagerie de la thyroïde et de ses éventuelles métastases, alors que l'Iode 123 reste limité, dans cette pathologie, à son utilisation en imagerie.

L'iode radioactif reste, de nos jours, le traitement privilégié de ce type de cancer et a été pendant longtemps le seul exemple d'outil de radiothérapie métabolique vraiment efficace. Il n'existe pas d'autre couple radioisotope – tissu montrant un lien aussi étroit et une spécificité aussi évidente.

Des analogies de structure entre les constituants des os et certains atomes radioactifs pourraient expliquer le mécanisme d'action des substances utilisées dans la palliation de la douleur pour les malades atteints de métastases osseuses.

La formation de ces métastases particulièrement dans l'évolution des cancers du sein ou de la prostate peut être très douloureuse et est considérée aujourd'hui comme le début de la phase terminale d'un cancer. Les traitements deviennent très lourds et les chances de guérison ou du moins de rémission sont très faibles. Les morphiniques sont donnés à hautes doses. Parmi les méthodes qui permettent de pallier, au moins partiellement, aux douleurs intenses générées par ces métastases qui se développent au contact du tissu osseux, des produits comme le Strontium 89, le Rhénium 186 ou le Samarium 153 sous forme de sels ou de complexes ont été développés.

Il semblerait que leur analogie avec les constituants des os leur permette de s'insérer entre la métastase et le tissu osseux pour réduire la douleur de façon significative permettant même au patient de poursuivre son traitement anticancéreux en ambulatoire. Des observations récentes ont fait état d'une réduction voire d'un arrêt de la progression de la maladie chez certains patients. Les chercheurs pensent même, vu la spécificité de ces agents que ceux-ci, à des doses plus élevées, pourraient favoriser la régression de la maladie. Il est trop tôt pour dire si ces radiopharmaceutiques sont vraiment efficaces d'un point de vue thérapeutique, mais des études sont en cours qui devraient permettre de démontrer ou non leur efficacité. Les premiers résultats ne sont pas attendus avant 2008 ou 2009.

II. La radiothérapie locale

La radiothérapie locale consiste à injecter dans des espaces naturels restreints très ciblés, une substance radioactive qui aura un effet thérapeutique en conséquence limité à cette région.

Le traitement de l'arthrite rhumatoïde fait partie de ces rares pathologies non oncologiques qui peuvent bénéficier de cette technique de radiothérapie interne.

L'arthrite rhumatoïde est un phénomène d'origine allergique qui conduit à la prolifération anormale de cellules synoviales encombrant l'espace situé entre les deux segments et favorisant la destruction de cellules cartilagineuses. Cette maladie auto-immune est traitée au premier stade par des anti-inflammatoires permettant de limiter sa progression. Plus tard, les médecins utiliseront un traitement de fond souvent analogue à des traitements anticancéreux (cyclophosphamide, méthotrexate, TNF-alpha) permettant de réduire la croissance anormale des cellules synoviales et cartilagineuses. Un traitement médicamenteux destructif des cellules surnuméraires est envisageable, ce qui est également possible par voie chirurgicale, avec un complément par un traitement palliatif antidouleur (corticostéroïdes).

Les substances utilisées lors de ces thérapies conduisent souvent à des effets secondaires indésirables. La radiosynoviorthèse peut être recommandée, quand le médecin a fait le constat de l'échec des thérapies classiques et quand la maladie devient plus intense et s'étend à d'autres articulations. Cette technique de radiothérapie interne connue depuis la fin des années soixante, met à profit l'effet destructeur des rayonnements β^-. Un radionucléide sélectionné sur des critères physico-chimiques et radiologiques particuliers est injecté au niveau de l'articulation dans l'espace contenant le liquide synovial. Outre la demi-vie, l'énergie de l'émetteur bêta aura une importance primordiale. Celle-ci détermine la distance moyenne d'efficacité. Trois isotopes sont utilisés à cet effet. L'Erbium 169 (période 9,5 jours, distance d'efficacité moyenne dans les tissus 3 mm, maximale 10 mm), le moins énergétique, sera prescrit pour les articulations de la main. Le Rhénium 186 (période 3,7 jours, distance moyenne 12 mm, maximale 37 mm) est préféré pour les poignets, coudes, épaules et hanches, tandis que l'Yttrium 90 (période 2,7 jours, distance moyenne 36 mm, maximale 110 mm) servira en injection dans les genoux.

Pour éviter que l'isotope ne diffuse en dehors de l'espace inter-articulaire, il est piégé dans des microparticules neutres et le produit est injecté sous forme de suspension aqueuse.

Les résultats font état de recouvrements spectaculaires des capacités d'utilisation de ces articulations, d'une réduction de douleur

dans la grande majorité des cas, avec des effets encore nettement perceptibles deux ans après la première injection, sans nécessité d'autre traitement complémentaire. L'utilisation de ces produits est limitée par le manque de spécialistes maîtrisant la technique, l'obligation de traiter en milieu hospitalier et dans certains pays, l'absence de remboursement.

III. La radioimmunothérapie

La combinaison entre anticorps et radionucléides conduit à la mise au point de médicaments très spécifiques qui permettent soit d'imager, soit de traiter certaines pathologies du fait de leur implication dans les mécanismes immunitaires naturels. C'est la technique du radioimmunodiagnostic combinée à la radioimmunothérapie.

Les anticorps sont des vecteurs idéaux pour cibler un tissu, car ils sont spécifiques d'un antigène, pour peu qu'ils soient capables de traverser les barrières biologiques. De nombreux anticorps visant sélectivement les antigènes tumoraux ont été développés au cours des deux dernières décennies. Ils sont utilisés dans le cadre de traitements par immunothérapie. On accroît le potentiel pathogène de ces substances en leur greffant une substance radiotoxique émetteur β^- pour les transformer en produit de radioimmunothérapie. L'utilisation de radionucléides émetteurs γ à la place des émetteurs β^- permet de visualiser la distribution de ces anticorps et d'avoir accès à des outils de radioimmunodiagnostic ou d'immunoscintigraphie.

De nombreuses barrières techniques ont dû être levées, car ces produits constituent le summum de la complexité d'un médicament : ils sont soumis à la fois aux contraintes d'obtention de produits de qualité pharmaceutiques, aux obligations liées à l'utilisation de matière biologique d'origine animale ou humaine, et au respect de tous les aspects sécuritaires contraignants du nucléaire. Les anticorps polyclonaux d'origine animale ont fait place aux anticorps chimériques, humanisés et l'on s'oriente de plus en plus vers la production d'anticorps monoclonaux d'origine humaine,

modifiés. On évite ainsi les réponses anormales du type génération d'anticorps anti-souris (HAMA – *human anti-mouse antibody*). Les méthodes de marquage radioactif de ces molécules ne ciblent pas une fonction précise, mais s'assurent d'une fixation du radioisotope dans une partie de la macromolécule qui n'interfère pas avec la zone qui sert à la reconnaissance de l'antigène. La chimie de marquage est aujourd'hui au point, et dans la pratique il est possible de coupler presque n'importe quel type d'isotope, sur n'importe quel anticorps sans perdre les propriétés biologiques de cet anticorps.

La période de tâtonnements à la recherche du radioisotope idéal semble toucher à sa fin et quelques radionucléides tels que l'Iode 131 ou l'Yttrium 90 sortent du lot, pour des raisons essentiellement liées à la facilité de production, leur chimie, l'aspect sécuritaire et dosimétrique et surtout les caractéristiques physiques telles que leur période et leur énergie. Quelques autres isotopes sont encore proposés et étudiés par les chercheurs, mais se limitent à l'Holmium 166, au Lutétium 177 et au Rhénium 188.

Sur cette base, de nombreux anticorps ont déjà fait l'objet d'une évaluation : pour exemples citons les anticorps anti-CD20, anti-CD21, anti-CD22, anti-CD37, antiferritine et anti-HLA-DR. Ces macromolécules ont été marquées principalement à l'Iode 131 ou à l'Yttrium 90. Le marquage au Technétium 99m ou à l'Indium 111 a permis d'étudier la distribution de certaines de ces substances dans l'organisme. Parmi les anticorps radiomarqués dont l'utilisation est à priori limitée à l'imagerie et en cours de développement ou commercialisé citons l'arcitumomab marqué au Technétium 99m pour l'imagerie du cancer colorectal, le capromab marqué à l'Indium 111 pour l'imagerie du cancer de la prostate, l'antigranulocyte Mab 250/183 marqué au Technétium 99m pour l'imagerie des infections et inflammations ou le satumomab à l'Indium 111 utilisé en immunoscintigraphie des cancers colorectaux et ovariens.

Les deux premiers anticorps anti-CD20, le tositumomab et le rituximab, marqués respectivement à l'Iode 131 et à l'Yttrium 90, ont été commercialisés en 2003 pour le traitement des patients atteints de

lymphome non-hodgkinien et résistants aux thérapies classiques, chimiothérapies, incluant l'immunothérapie. Des études cliniques en cours devraient permettre de démontrer que ces produits sont encore plus efficaces s'ils sont administrés en première intention.

Radioimmunothérapie et lymphomes

Quand le système immunitaire de l'organisme identifie une molécule indésirable (antigène), il fabrique les anticorps spécifiques pour l'éliminer au prochain contact. Alors, pourquoi l'organisme ne détruit-il pas les cellules tumorales par ce même mécanisme ? Parce qu'il ne les considère pas étrangères ! Elles sont issues de cellules normales…

Mais elles ont un point faible : elles se diffèrent par des antigènes inexistants sur les cellules saines. Les biologistes ont donc développé des anticorps spécifiques et leur ont greffé une substance qui permet de les visualiser une fois fixés sur la tumeur (radioisotope émetteur γ pour un radioimmunodiagnostic ou en immunoscintigraphie) ou de les détruire (radioisotope émetteur β^- ou α en radioimmunothérapie). C'est la base du radioimmunodiagnostic ou de la radioimmunothérapie. Concept séduisant mais semé d'embûches car les premiers anticorps artificiels issus de souris ou de rats étaient rejetés par l'organisme humain qui les combattait en stimulant la fabrication d'anticorps anti-anticorps de souris ! Il a fallu créer des anticorps hybrides souris-humain (chimères) puis mieux, réussir récemment à fabriquer des anticorps totalement humains.

Ce principe est aujourd'hui appliqué au traitement du lymphome non-hodgkinien (tumeurs du système lymphatique) caractérisé par des cellules lymphocytaires B malignes porteuses d'un antigène appelé CD20. Les chercheurs ont conçu des anticorps monoclonaux d'origine animale ou chimérique dirigé contre lui. Résultat ? Le fonctionnement des cellules tumorales est bloqué, elles ne peuvent plus se reproduire ! Ces anticorps marqués à l'Iode 123 ou à l'Indium 111 se révèlent être des agents d'imagerie spécifiques de la maladie. En utilisant l'Iode 131 ou l'Yttrium 90, émetteurs β^- de forte énergie, les biologistes ont conçu de nouveaux radiopharmaceutiques de thérapie.

La substance marquée à l'Yttrium est commercialisée depuis 2003 aux États-Unis, 2004 en Europe, et donne des résultats encourageants sur les patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien particulier. C'est l'une des premières victoires de la médecine nucléaire moderne ! De nombreux anticorps radiomarqués sont en cours d'évaluation pour le traitement de cancers divers et pourraient être commercialisées bientôt…

IV. La radiothérapie vectorisée

La radiothérapie vectorisée combine un radionucléide de thérapie, donc émetteur β^-, avec une fraction moléculaire organique de plus petite taille qui servira de vecteur et conduira cet ensemble directement sur sa cible cellulaire.

Pour contourner les problèmes de stabilité biologique des anticorps et la difficulté à les produire, certaines équipes se sont lancées dans le marquage de molécules de tailles inférieures. Après l'utilisation de fragments d'immunoglobulines, les biologistes et les chimistes se sont intéressés aux peptides de synthèse. En fait, toutes les molécules biologiquement actives, reconnues par un récepteur peuvent servir de vecteur. En revanche, la spécificité pour une cible donnée devient primordiale et l'idée de travailler avec des anticorps partait du principe que plus une molécule est grande, plus grand est le nombre de sites de reconnaissance et plus grande la chance de n'être reconnu que par un seul type de cellule. Cette théorie n'est plus mise en avant depuis qu'il a été possible de démontrer qu'un nombre limité de sites de reconnaissance participe à l'interaction antigène-anticorps et que dans ce cas, l'un des partenaires peut être réduit à une très faible expression que l'on peut reconstruire en combinant des aminoacides de façon appropriée. Une autre voie pour l'obtention de molécules radiomarquées s'ouvre avec cette chimie particulière. Les peptides forment une autre classe de vecteurs dont on attend beaucoup.

Dans la classe des peptides, certains produits ont pris quelques longueurs d'avance. Les analogues de la somatostatine, octreotide, pentreotide, lantreotide ou depreotide, marqués à l'Iode 123, au Technétium 99m ou à l'Indium 111 permettent l'obtention d'images spécifiques des tumeurs et métastases de divers cancers du fait d'une affinité particulière de ces peptides pour les récepteurs sur-exprimés dans ces cellules. La substitution de ces radionucléides d'imagerie par des radionucléides de thérapie (Rhénium 188, Yttrium 90 ou Iode 131) permet d'envisager l'utilisation de ces mêmes molécules dans le traitement de ces patients. Les résultats des premières études cliniques sont très prometteurs.

V. L'alphathérapie et l'alpha-immunothérapie

Les émetteurs alpha ont un caractère destructeur puissant du fait de la taille importante de la particule éjectée. Cette taille limite également la zone d'interaction avec les cellules voisines. Quelques dixièmes de millimètres de matières suffisent à arrêter ce rayonnement. La particule alpha a donc le profil idéal pour être utilisée dans la destruction de cellules cancéreuses. En association avec les techniques décrites précédemment, on parlera d'alphathérapie et d'alpha-immunothérapie.

Malheureusement, la détection du rayonnement alpha est beaucoup plus difficile que celle d'émetteurs bêta ou gamma, et impossible une fois que la substance est absorbée ou ingérée. En conséquence, les contaminations accidentelles seront aussi plus difficiles à localiser et cette limitation influencera grandement les conditions de production, de transport et de mise en application en milieu médical.

Aussi, du fait de son caractère agressif vis-à-vis de toutes les cellules saines ou malades, l'émetteur alpha ne pourra être vraiment appliqué à un malade qu'avec des vecteurs extrêmement sélectifs et rapidement éliminés du corps s'ils ne sont pas fixés sur leur cible. Car contrairement aux émetteurs bêta qui, du fait de leur plus forte énergie, vont détruire autant de cellules, mais à plus grande distance, donc de façon plus diluée dans le corps, les effets des émetteurs alpha vont se concentrer dans les circuits de passage (veines, artères) et les organes impliqués dans les fonctions du métabolisme (foie, rein, vessie). La notion de demi-vie effective, qui permet de connaître la durée pendant laquelle l'isotope conserve son caractère destructeur dans l'organe visé et qui est liée à la fois à la demi-vie de l'isotope et à la demi-vie biologique redevient importante.

Enfin, les émetteurs alpha jouissent d'une publicité négative encore plus grande par rapport au reste des radioisotopes, car leurs seules applications connues du grand public sont essentiellement militaires.

Pourtant, si la spécificité des vecteurs pouvait vraiment être améliorée, les émetteurs alpha seraient les isotopes idéals en thérapie

anticancéreuse. Les chercheurs continuent à explorer cette voie en essayant de contourner les contraintes décrites ci-dessus.

Les isotopes utilisés en thérapie métabolique présentent des périodes très courtes, et même extrêmement courtes comparées aux émetteurs alpha plus connus tels que l'uranium ou le plutonium. En réalité, seuls trois isotopes ont, actuellement, démontré une utilité et une applicabilité dans les laboratoires de recherche : l'Actinium 225 (période 10,0 jours) qui a la particularité de produire quatre éléments alpha au cours de sa décroissance, le Bismuth 213 (période 45 minutes) et l'Astate 211 (période 7,2 heures).

Aussi surprenant que cela puisse paraître, les rayonnements alpha ont été les premiers à être appliqués en médecine nucléaire. Les sels de radium ont également été utilisés pour la thérapie. À ce jour, il n'existe qu'un seul produit émetteur alpha commercialisé. Il s'agit du Chlorure de Radium 224 (période 3,62 jours) utilisé dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterev). Ce produit n'est disponible qu'en Allemagne.

Greffer un radioisotope à un vecteur dirigé contre une cible biologique n'a été tenté que depuis une dizaine d'année avec le Bismuth 213. Des essais sur l'homme avec des anticorps de type anti-CD33 ou de la tenascine marqués sont en cours. Une efficacité certaine a pu être constatée, mais la recherche n'avance que progressivement en jouant sur l'accroissement successif des doses. Les doses tolérées maximales, c'est-à-dire avant de voir apparaître des effets secondaires, n'ont pas encore été atteintes, signifiant que d'autres améliorations de l'état de santé des patients sont attendues. Les premières indications visées touchent les gliomes (cancer du cerveau) et les lymphomes.

L'Actinium 225 piégé dans une cage moléculaire elle-même accrochée à un anticorps ou à un peptide, jouera le même rôle que les émetteurs bêta décrits plus haut. Néanmoins du fait qu'il peut libérer l'un après l'autre quatre particules alpha, sa puissance de feu est quatre fois plus forte. Les chercheurs ayant développé cette technologie lui ont donné le nom de nanogénérateur : une espèce capable de générer plusieurs particules radioactives à l'échelle moléculaire, une fois localisé sur sa cible. *In vitro* ces molécules ont déjà démontré leur efficacité

contre diverses cellules cancéreuses humaines (leucémie, lymphomes, sein, ovaires et prostate). Les premiers essais cliniques ont commencé sur des patients atteints d'un gliome (cancer du cerveau), de lymphome non-hodgkinien ou de leucémie myéloïde aiguë.

En France, plus précisément à Nantes, un projet important de cyclotron 70 MeV est en cours d'installation et devrait être opérationnel d'ici à 2009 dans un but de recherche et développement. Cet outil, deux fois plus puissant que le plus gros cyclotron dédié à la médecine nucléaire et disponible en Europe, permettra de produire en plus grande quantité ces radionucléides émetteurs alpha dont on attend beaucoup.

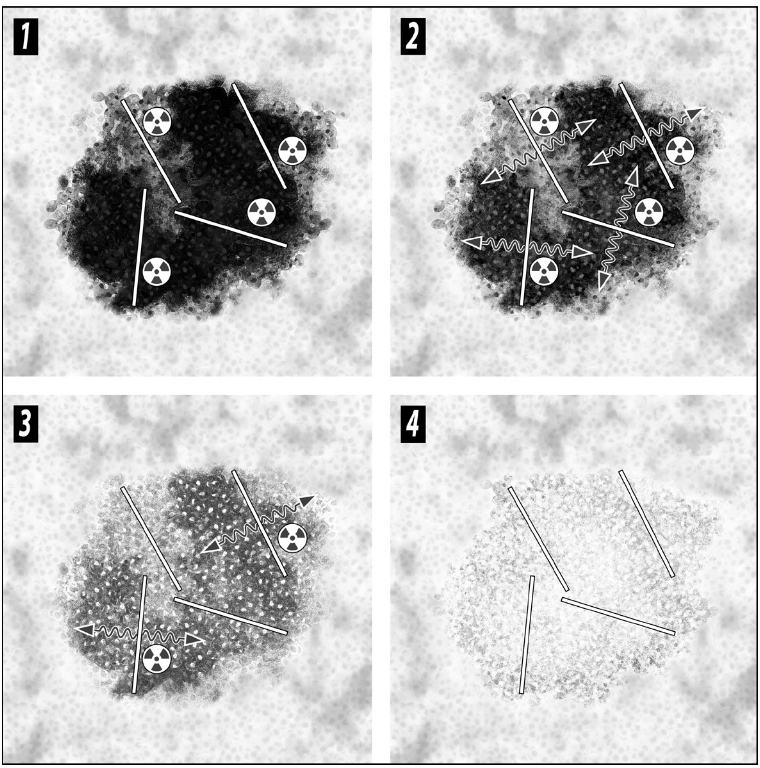


Figure 11. Brachythérapie : des éléments solides radioactifs (grains, fils, ...) représentés ici par des longues tiges sont implantés dans la masse tumorale et la radioactivité détruit les cellules environnantes (donc tumorales) au cours du temps. Suivant la taille des implants métalliques, ceux-ci restent définitivement en place (prostate) ou sont retirés.

La brachythérapie et le cancer de la prostate

La brachythérapie ou curiethérapie est une thérapie de contact entre une source irradiante et la tumeur qui a fait ses preuves contre le cancer du col de l'utérus. Initialement marqués au Radium, désormais à l'iridium, au césium, au strontium ou à l'iode, les implants ont toutes formes : fils recourbés (cancer du sein), billes radioactives (tumeur cérébrale), etc.
En thérapie du cancer de la prostate, elle jouit d'un franc succès depuis plus de 10 ans aux États-Unis. La technique consiste à placer sous anesthésie locale une centaine de grains radioactifs directement dans la tumeur prostatique. D'évolution lente (15 ans environ pour métastaser), la maladie frappe surtout les hommes de plus de 75 ans (plus d'un tiers des hommes décédés après 80 ans auraient été porteurs de la maladie sans le savoir, ni en être affectés) mais malheureusement aussi certains plus jeunes… Le traitement classique consiste à retirer chirurgicalement la tumeur. L'opération peut laisser des séquelles (rétention urinaire, incapacité sexuelle) car le chirurgien, par précaution, doit prélever une zone de quelques millimètres de tissus sains autour de la tumeur parmi lesquels peuvent se trouver des tissus musculaires utiles aux fonctions urinaires ou érectiles. La brachythérapie contourne ce problème. Hospitalisation courte, absence d'effets secondaires, elle n'a qu'un inconvénient mineur : si le patient devait décéder au cours des semaines suivantes, l'incinération serait impossible car le radionucléide contenu dans les grains métalliques – qui perdent leur radioactivité en quelques mois et restent en place à vie – serait relargué dans l'atmosphère.
Apparue en 2000 en France, cette technique ne bénéficie pas du succès américain, notre structure hospitalière étant trop cloisonnée et la législation, contraignante. Anesthésiste, médecin nucléaire ou radiothérapeute (seuls habilités à manier des sources radioactives), spécialiste en échographie (les grains sont placés par visualisation sur un appareil d'échographie)… de telles équipes restent rares et l'équipement lui-même nécessite un important investissement, pour le moment, assumé par l'industriel qui fournit les implants. Une décision gouvernementale équivalente à celle prise pour la mise en place des caméras TEP serait la bienvenue.

VI. La thérapie par capture de neutrons

Les neutrons, piégés par certains atomes comme le bore, les transforment en d'autres entités, elles-mêmes radioactives, génératrices de rayonnements ionisants, donc à pouvoir thérapeutique. En concentrant préalablement du bore « froid » dans des cellules anormales,

puis en traitant celles-ci par un faisceau de neutrons, on met indirectement en œuvre une technique de radiothérapie interne. C'est la thérapie par capture de neutrons.

Le 19 décembre 2002, l'AFP annonçait une première mondiale réalisée par une équipe italienne de Pavie dans le domaine de la lutte contre le cancer. Un jeune patient atteint d'un cancer du foie, considéré comme incurable, a été traité par une technique originale. De nombreuses métastases dans le foie avaient été décelées par échographie et les chances de survie avaient été estimées à 4 ou 5 mois. Le patient avait subi en 2000 une ablation de l'intestin à la suite d'un cancer du colon.

Pour tenter de guérir ce malade, une technologie originale a été mise en œuvre. Le patient a tout d'abord été traité avec une solution de boronophénylalanine, un dérivé d'acide aminé qui a la particularité de se fixer plus fortement sur les cellules cancéreuses que sur les cellules normales, donc sur les cellules tumorales du foie. Après un certain temps d'incubation, le foie entier a été prélevé par chirurgie, lavé, transporté au réacteur nucléaire de recherche de Pavie où il a été complètement irradié par un bombardement neutronique pendant onze minutes avant d'être rapporté à l'hôpital pour être réimplanté dans le patient. Il s'est écoulé 35 minutes entre les deux actes chirurgicaux. Toutes les métastases étaient détruites au bout de dix jours, et le tissu hépatique s'est reconstitué lentement. La réussite de l'opération n'a été annoncée qu'à la date anniversaire et le patient se portant bien a récupéré un foie normal.

En théorie, cette technique pourrait être applicable à tous les organes transplantables, reins, pancréas, poumons et doit une partie de son succès à l'absence de risque de rejet. Néanmoins, le foie possède l'avantage d'être un de ces rares organes qui se reconstitue naturellement avec le temps, donc facilite l'opération car le tissu sain subit aussi une part importante de destruction.

On connaît depuis longtemps les propriétés du Bore 10, isotope stable, qui, soumit à un rayonnement de neutrons, se transforme en Bore 11 instable se désintégrant rapidement en Lithium 7 sous une forme chargée et en Hélium 4 (en fait une particule alpha), à effets

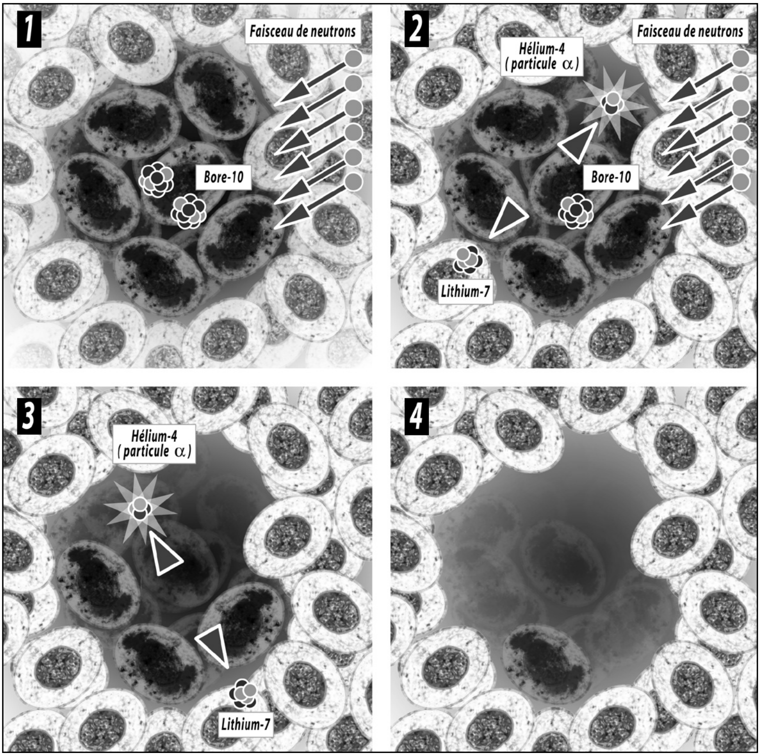


Figure 12. Thérapie par capture de neutrons : un produit à base de bore (non radioactif) qui a la particularité de se concentrer dans les cellules tumorales est injecté au patient. La zone cancéreuse chargée en bore est soumise à un bombardement de neutrons, particules qui ont la particularité de générer, à partir du bore, un atome de lithium (neutre) et un noyau alpha, ayant un effet destructeur immédiat sur la cellule.

hautement ionisants. Plusieurs essais de traitement par irradiation externe avec un flux de neutrons d'un organe dans lequel s'est concentrée une substance contenant du bore ont été réalisés dans le passé. Deux produits contenant du bore, la boronophénylalanine, celle utilisée dans l'exemple ci-dessus et le borocaptate de sodium, ont des propriétés intéressantes qui leur permettent de se concentrer plus particulièrement dans des cellules tumorales. D'autres produits sont en cours d'évaluation, mais aucun n'est officiellement autorisé, tous ces essais se faisant pour le moment dans le cadre d'études cliniques. Les neutrons utilisés sont de faible énergie mais peuvent aussi agir sur d'autres atomes naturellement présents en grandes quantités

dans les cellules telles que l'hydrogène ou l'azote. Néanmoins, la réactivité de ces atomes vis-à-vis des neutrons est faible comparée à celle du bore et les effets secondaires pouvant en résulter sont considérés comme négligeables, à condition d'atteindre des taux élevés de bore dans le tissu à irradier.

La technique est connue depuis le début des années 50. Elle s'est tout d'abord intéressée aux cancers de traitement complexe et difficiles d'accès, tels que les tumeurs du cerveau (glioblastomes et astrocytomes). Plus récemment, la technique s'est orientée vers le traitement de certains mélanomes. Elle n'est pourtant efficace que si une forte concentration de molécules contenant du bore est atteinte au niveau de la tumeur. Comme pour tous les radiopharmaceutiques, l'élément important de cette technique réside dans la qualité et la spécificité du vecteur.

Cette technique appelée Thérapie par Capture de Neutrons par le Bore (en anglais *Boron Neutron Capture Therapy*, *BNCT*) est cependant limitée par la disponibilité du matériel d'irradiation (une source de neutrons, donc un réacteur ou un accélérateur à proximité) et par les effets secondaires de ce rayonnement sur les organes et les cellules saines. L'extraction de l'organe et son irradiation en dehors du milieu hospitalier contournent tous ces inconvénients. La technique restera cependant limitée aux patients dont la maladie est confinée à un seul organe. En présence de métastases osseuses en plus des métastases hépatiques, un traitement de fond complémentaire aurait été nécessaire. Le résultat aurait été beaucoup plus aléatoire car essentiellement dépendant de la résistance du patient.

Cette première chirurgicale ouvre des perspectives nouvelles dans le traitement de certains cancers et accélérera le développement de nouvelles molécules à base de bore.

Enfin, rappelons à ce stade que la neutronothérapie, à l'origine, est une technologie d'irradiation directe des tissus cancéreux par des neutrons, qu'elle nécessite un équipement très particulier et que les neutrons sont des particules très ionisantes, donc très délicates à manipuler. La neutronothérapie est une technique de radiothérapie qui, suivant notre définition initiale, sort du champ de la médecine nucléaire.

VII. Les substances radiothérapeutiques

Le tableau suivant donne en résumé une liste non exhaustive de produits marqués avec un radionucléide émetteur β^-, utilisés en radiothérapie interne et disponibles sur le marché européen. D'autres produits encore plus spécifiques proposés dans des indications très pointues sont disponibles aux États-Unis. Les produits ouvrant des marchés plus grands et s'adressant à un groupe de patients plus large commencent à peine à apparaître et sont décrits plus en détails dans les paragraphes précédents.

Isotope	Forme chimique du radiopharmaceutique	Indications
Erbium 169	Citrate colloïdal	Radiosynoviorthèse
Iode 131	Iodure de sodium Iobenguane (MIBG) Esters d'acides gras	Diagnostic et thérapie thyroïdiens Marquage de molécules pour la thérapie Thérapie oncologique (phéochromocytomes, neuroblastomes, carcinomes médullaires de la thyroïde) Hépatocarcinomes
Phosphore 32	Phosphate de sodium	Traitement palliatif de la polycythaemie proliférative et de la thrombocythaemie Traitement des leucémies myélocytaires et lymphocytaires chroniques
Rhénium 186	Etidronate Sulfure colloïdal	Traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses Radiosynoviorthèse
Samarium 153	Lexidronam	Traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses
Strontium 89	Chlorure	Traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses
Yttrium 90	Citrate colloïdal Chlorure ou nitrate	Radiosynoviorthèse Marquage de molécules pour la thérapie en oncologie

VIII. La question des doses

Les rayonnements thérapeutiques sont d'une autre nature que ceux utilisés en diagnostic et les doses administrées sont souvent beaucoup plus élevées. Existe-t-il une dose à partir de laquelle le risque pour le patient devient plus élevé que le bénéfice qu'il peut en tirer dans le cadre de sa thérapie ? La réponse n'est pas évidente.

Quand un traitement démontre une certaine efficacité à une dose donnée, l'augmentation des doses pourrait conduire à une amélioration du traitement et une guérison accélérée. Pour un produit pharmaceutique, la faisabilité est souvent quasi immédiate car, dans la plupart des cas, le seuil auquel pourraient apparaître les premiers symptômes de toxicité sont à des dizaines si ce n'est des centaines de fois la dose thérapeutique usuelle.

Dans le cas des radiopharmaceutiques, compte tenu de la très faible quantité de produit injectée, la toxicité du vecteur ne joue aucun rôle. Le thérapeute se trouve confronté au seul problème de la radiotoxicité, bien établie pour un isotope donné. Le but de l'irradiation étant de détruire les cellules malignes sans toucher aux cellules saines, et en espérant que l'isotope reste fixé au vecteur pendant toute la durée de vie du radioisotope, c'est bien le vecteur lui-même qui joue le rôle principal et permettra de concentrer la radioactivité donc la toxicité sur les cellules ciblées. Malheureusement, ce cas idéal n'existe pas. Le radiopharmaceutique est tout d'abord injecté. Il circule dans les veines, traverse le foie avant d'atteindre sa cible. Les molécules n'ayant pas été piégées au cours de cette étape refont plusieurs passages dans le circuit sanguin pour finalement se concentrer dans la vessie après avoir été éliminées par les reins. Ce processus peut prendre plusieurs minutes à plusieurs heures, durée pendant laquelle l'isotope irradie des tissus autres que ceux de la cellule tumorale initialement ciblée. En augmentant la dose, le risque de destruction d'une partie de ces tissus est aussi augmenté, en particulier le foie et le rein sont les plus touchés. Le temps de résidence dans ces organes doit être limité au minimum.

Des études cliniques sont en cours pour augmenter les doses d'un facteur 10, voire 30, pour certains radiopharmaceutiques ayant déjà confirmé, au cours d'essais cliniques, leur efficacité à faibles doses. Il est possible dans certains cas de protéger les reins par adjonction de substances agissant sur leur fonctionnement (lysine), mais au prix d'un nouveau type de toxicité lié à ces additifs. Il semblerait cependant, suite aux premiers essais, que ce traitement soit partiellement efficace. Les études sont réalisées sur des patients en fin de vie, et dont l'espérance de vie se limite à quelques semaines. Suivant les

protocoles utilisés, une amélioration très nette de l'état de santé des malades a été constatée et, pour certains, plusieurs mois de rémission ont pu être enregistrés. Nous n'en sommes qu'aux prémices et il faut considérer cette phase comme une période de tâtonnements, stimulée par les premiers succès. L'utilisation de hautes doses pose en revanche d'autres problèmes, de type logistique, qui sont cependant de moindre importance, comparés à la survie d'un patient.

IX. Mécanisme d'action – L'effet « bystander »

Les radiations qui atteignent une cellule l'affectent de différentes manières en fonction du type de rayonnement et de l'énergie libérée. Un électron (rayonnement bêta) aura tendance à créer une charge électrique négative qui se déplacera d'une molécule à l'autre jusqu'à provoquer une rupture de liaison covalente générant une forme radicalaire instable. Ce radical libre sera la source d'une modification de la chaîne ADN, conduisant à une impossibilité pour la cellule de se reproduire. Du fait de la petite taille de l'électron, celui-ci pourra se déplacer sur une grande distance, en fonction de son énergie, avant d'atteindre une cible et donc générer une perturbation à distance.

La particule alpha formée de deux neutrons et de deux protons, plusieurs milliers de fois plus lourds, rencontrera plus rapidement une matière qu'il n'aura pas de difficulté à détruire. Dans la plupart des cas, il s'insère dans une liaison entre deux atomes et génère une entité nouvelle souvent instable. Si le noyau et plus précisément son ADN est touché, directement ou indirectement, la cellule ne pourra plus se reproduire et mourra.

Plusieurs équipes de chercheurs ont étudié les conséquences du bombardement d'une série de cellules par des particules alpha en mesurant précisément les nombres de particules et de cellules. Un exemple récent montre qu'après avoir irradié dix pour cent de ces cellules, il s'est avéré que l'ensemble d'entre elles montrait une mutation sur le chromosome 11, identique à la mutation obtenue par le bombardement direct. L'irradiation d'une cellule affecte donc

l'ensemble de ses voisines. De plus, certaines protéines qui présentent une fonction protectrice contre les transformations malignes étaient produites en plus grandes quantités. Les cellules communiquent entre elles et le signal de mort qu'une seule émet peut se transmettre à d'autres cellules voisines, conduisant également à leur mort : c'est l'effet bystander.

Il n'a pour le moment pas été possible d'élucider ce mécanisme, mais il présente un avantage certain et permet d'expliquer en partie pourquoi les cellules malignes continuent à se dégrader même en absence de radioactivité. Les doses de radiations nécessaires à la destruction d'une tumeur ne sont pas nécessairement équivalentes ou proportionnelles à la taille de cette tumeur. Une fois le mécanisme de destruction enclenché, une grande partie de la tumeur pourrait disparaître par le seul effet de proximité.

Une autre hypothèse pouvant expliquer l'efficacité des radiations dans les cellules tumorales pourrait être fondée sur la dégradation des cellules tumorales. Les radiations ionisantes déclenchent un mécanisme de destruction cellulaire et la formation de fragments reconnus comme exogènes (étrangers) par l'organisme. Ces fragments moléculaires induisent la formation d'une réponse immunitaire et la production d'anticorps. Vraisemblablement, ces anticorps peuvent reconnaître également ces mêmes épitopes (fragments destructifs) sur les cellules vivantes et participer ainsi à leur élimination. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi certains malades continuent d'évoluer vers la guérison même longtemps après la fin du traitement ou bien permettrait de comprendre pourquoi d'autres guérissent spontanément.

X. Les limitations

Officiellement, les produits de radiothérapie métabolique ne sont développés que pour être administrés à des adultes de 18 à 65 ans. Des études spécifiques sont nécessaires pour inclure des personnes âgées et des patients atteints d'autres maladies tout aussi invalidantes comme le diabète, les insuffisances hépatiques ou rénales ou

des malades présentant des troubles cardiaques graves. Les enfants ne sont pas censés pouvoir bénéficier de cette technologie. Enfin, cette technique ne sera pas utilisée sur une femme enceinte ou allaitant.

La pratique est tout autre. D'une part, la plupart des malades atteints d'un cancer ont dépassé la soixantaine et souffrent d'un problème de santé parallèle. D'autre part, la thérapie est souvent proposée comme dernier recours, les autres modalités ayant échoué. Les médecins sont suffisamment conscients de leur responsabilité pour prendre le risque d'administrer ce type de produit à des patients en limite de périmètre thérapeutique.

Si les effets secondaires de la radiothérapie peuvent s'accumuler avec ceux d'une maladie parallèle pré-existante, la décision est plus difficile. Les effets indésirables liés à des insuffisances hépatiques, rénales ou cardiaques peuvent s'avérer plus dangereux pour les patients que le traitement radiothérapeutique. De nombreux paramètres biologiques ainsi que les interactions possibles avec les médicaments servant aux traitements courants sont à prendre en considération. Le plus souvent, la mort intervient à cause d'une faiblesse de tout l'organisme elle-même induite par l'un des traitements.

Pour le moment, nous nous sommes contentés de décrire le développement et l'utilisation de radioisotopes par rapport au patient. Néanmoins, ce dernier n'aura été en contact avec la radioactivité qu'une ou deux fois au cours de son traitement. Le personnel médical en revanche est en contact journalier et permanent avec plusieurs malades sous traitement et subit ces rayonnements au quotidien. Il est bien sûr équipé de dosimètre et suivi régulièrement, comme dans toute activité liée au matériel radioactif. Les règles de protection décrites par ailleurs s'appliquent évidemment aussi au personnel médical. Elles se résument en trois mots : temps, distance et protection. Diminuer au maximum le temps passé en environnement radioactif, donc aussi avec les patients sous traitement, augmenter au maximum la distance séparant de la source radioactive, donc des patients et enfin, profiter au maximum des moyens de protection mis à disposition, tels que cloisonnements, vitres et équipements plombés.

Des règles très strictes sont mises en place pour libérer un patient traité et sont plutôt fonction des taux radioactifs des rejets (urines, fèces, transpiration) que de la radioactivité du patient, car dans tous les cas, le risque pour son environnement familial sera toujours inférieur à celui encouru par le personnel médical. D'ailleurs, certains pays tels que les États-Unis préfèrent minimiser les risques d'irradiation de leur personnel en libérant les patients beaucoup plus tôt et en considérant que les contaminations liées aux rejets sont de moindre importance. Les deux concepts sont discutables.

Ces considérations permettent de mettre l'accent sur d'autres critères limitatifs que sont l'accessibilité aux soins au travers du nombre de chambres équipées disponibles et la disponibilité du personnel compétent qu'il soit médecin et infirmier. Cette technologie ne pourra se développer que si l'infrastructure nécessaire à sa mise en place suit la demande.

Résumé

Une substance radioactive qui se dirige spécifiquement sur un tissu permettra d'obtenir une image exploitable de cette zone si le radionucléide utilisé est un émetteur gamma ou bêta plus, ou bien il détruira partiellement cette zone s'il s'agit d'un émetteur bêta moins ou alpha. Dans la théorie, toute substance permettant d'obtenir une image spécifique d'une tumeur pourrait être convertie en produit de thérapie si l'on substitue le radionucléide de diagnostic par un radionucléide de thérapie.

Dans la pratique, ce n'est pas aussi simple car le radionucléide de thérapie idéal – celui qui se contentera de ne détruire que les cellules cancéreuses – n'existe pas et il faudra donc tenir compte de toutes ses propriétés physico-chimiques.

L'Iode 131 est devenu le traitement de référence des cancers thyroïdiens du fait de sa spécificité aux cellules thyroïdiennes, cancéreuses ou non.

Des mécanismes plus complexes permettent d'expliquer l'efficacité du Strontium 89, Rhénium 186 ou Samarium 153 dans le **traitement palliatif** des douleurs métastatiques osseuses. Injectés localement,

Erbium 169, Rhénium 186 et Yttrium 90 sont utilisés dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Cette méthode est appelée **radiosynoviorthèse**.

La **radioimmunothérapie** vise à détruire des cellules cancéreuses ayant pour origine une dérive du fonctionnement du système immunitaire, en ciblant plus particulièrement les anticorps des cellules mal formées.

En théorie, la plupart des récepteurs situés sur les cellules malignes peuvent être ciblées par des vecteurs sur lesquels on aura greffé un radionucléide. Dans la pratique, plusieurs dizaines de ces nouvelles molécules marquées ont été testées avec succès sur différents types de cancers.

Les émetteurs alpha présentent un potentiel thérapeutique encore plus important, mais leur mise en œuvre nécessite encore de nombreux développements. Une technique particulière dite par **capture de neutrons** pourrait ouvrir de nouveaux horizons, mais sera vraisemblablement limitée du fait de la complexité de la technique.

Les mécanismes expliquant l'efficacité des substances radiothérapeutiques ne sont pas aussi simples qu'il n'y paraît. Il semblerait que la réparation cellulaire continue à jouer son rôle bien après que la radioactivité ait disparu et pas forcément en proportion avec la dose administrée (effet bystander, effet de dose).

Le développement de radiopharmaceutiques

La radiothérapie métabolique ou vectorisée appliquée en oncologie a conduit à des résultats très convaincants et prometteurs. Pourtant les succès des premières applications de l'iode dans le traitement du cancer de la thyroïde ont été suivis par une longue période apparemment infructueuse sur le plan thérapeutique. Ces années ont cependant permis de comprendre les mécanismes d'action des radioisotopes, d'évaluer les isotopes les mieux adaptés à la thérapie, d'améliorer les techniques d'imagerie, de développer les techniques de marquage et surtout de trouver des moyens appropriés pour produire des molécules complexes pouvant servir de vecteurs. Les outils et la technologie sont maintenant à disposition des chercheurs. Il faut encore leur laisser le temps de développer les molécules idéales. Les premières molécules efficaces de deuxième génération n'ont vraiment fait leur apparition qu'au début du XXIe siècle. De nombreux produits radiopharmaceutiques sont en cours d'évaluation et d'autres pistes sont étudiées dans les laboratoires de recherche. Néanmoins, le développement d'un médicament nécessite beaucoup de temps et d'argent. L'aspect radiopharmaceutique apporte une contrainte supplémentaire qui pourtant présente dans certains cas des avantages originaux particuliers.

Les paragraphes suivants présentent la séquence des différentes étapes du développement d'un médicament, et plus particulièrement

d'un produit radiopharmaceutique, depuis la découverte par les chimistes de la première entité moléculaire jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, en passant par les étapes de vérification des propriétés biologiques, pharmacologiques et toxicologiques, les essais sur animaux, puis sur l'homme, et enfin la constitution du dossier final.

Le marché des radiopharmaceutiques

Neuf à douze années de travail, 200 à 900 millions d'euros investis… L'arrivée d'une nouvelle molécule sur le marché est un enjeu financier énorme car elle ne sera rentable qu'en rapportant un chiffre d'affaires du même ordre pour une année pleine !

Pour ne pas se tromper, chaque entreprise dispose d'une unité de marketing stratégique. Sa mission ? Évaluer les domaines de recherche les plus intéressants, se projeter dans le futur et flairer les besoins médicaux réels. Pour cela, elle dispose d'indicateurs : les analyses de marché et leurs évolutions potentielles. Ces marchés étant en plus tributaires de modifications législatives, réglementaires et politiques (prise en charge et taux de remboursement du médicament), les entreprises doivent impérativement « coller » à l'apparition de nouvelles pathologies (sida, hépatite), l'accroissement de certains risques (hausse du nombre de diabétiques), au vieillissement de la population (Alzheimer, Parkinson) et à l'évolution des habitudes alimentaires (obésité) et comportementales (tabac, alcool).

La valeur du marché a son importance car le coût du développement d'un produit sera pratiquement le même quelle que soit l'indication choisie. Les industries pharmaceutiques, n'ayant pas de vocation philanthropique, délaissent les pathologies des pays non solvables (paludisme, tuberculose) et se battent sur des créneaux porteurs (neurologie, cardiologie). Porteurs certes mais qui offrent un avenir plutôt flou ! Il faut en effet prévoir la part de marché prise par l'industriel dans le domaine en question, sans connaître les progrès réalisés par la concurrence. Un pari risqué donc…

La décision de développer un nouveau produit radiopharmaceutique doit suivre ces règles. Néanmoins, les marchés potentiels et les contraintes liées à la production limitent les tailles de profit rarement à plus du dixième des chiffres cités. Par conséquent, la rentabilité ne se conçoit que si le coût du développement est réduit proportionnellement, ou si le risque concurrentiel l'est également. Ces développements restent possibles.

I. La phase de découverte des molécules

Un chercheur chargé de « développer un nouveau médicament pour un traitement défini », commence tout simplement par copier. Copier la nature, copier la concurrence. Puis transformer pour améliorer bien sûr, et pour répondre aux souhaits exprimés par les pharmacologues.

Le chimiste modifie la forme et la structure de ces molécules, sur la base de ses connaissances scientifiques et de son expérience, mais aussi de façon intuitive. Chaque nouvelle molécule est testée par les biologistes. Au fur et à mesure de l'évolution des résultats, le chimiste tentera d'améliorer les propriétés de son produit jusqu'à obtenir une famille de nouveaux composés présentant une certaine efficacité. Ceux-ci devront pouvoir être brevetés, donc être originaux.

Cette première étape de mise au point d'un vecteur est en fait indépendante du développement d'un radiopharmaceutique : le nombre de molécules disponibles sur le marché est tellement important qu'il est aujourd'hui inutile de vouloir mettre au point ses propres vecteurs. Tout au plus, le chimiste pourra modifier la structure de la molécule pour en améliorer une propriété particulière. En revanche, il lui faudra trouver un moyen d'intégrer ou de greffer un radioisotope sur le vecteur sans en affecter les propriétés biologiques.

Des estimations récentes montrent qu'en moyenne une molécule sur 4000 à 5000 seulement deviendra un médicament et il faut plusieurs vies de chimistes pour en synthétiser autant. Comme les radiochimistes n'utilisent comme point de départ que ces molécules commercialisées, leur chance de les transformer en radiopharmaceutiques sont beaucoup plus grandes. La durée de « découverte » d'un radiopharmaceutique est réduite d'autant.

II. Les études pharmacologiques et précliniques

Pendant que le chimiste s'affaire dans ses réacteurs, le pharmacologue s'évertue à développer le test *in vitro* qui lui permettra de confirmer que les nouvelles molécules sont plus ou moins actives

par rapport à la substance naturelle ou la molécule de la concurrence qui lui sert de référence. Une molécule classique passera une série de tests rapides et peu onéreux, permettant de sélectionner les meilleures (passer au crible – en anglais *screening*). Ces tests sont réalisés essentiellement sur des extraits vivants de cellules tels que les récepteurs ou les enzymes. La capacité d'une molécule à se fixer sur une cellule ou à bloquer ou activer une enzyme sera également mesurée.

Parmi les quelques dizaines de molécules intéressantes, un test un peu plus sophistiqué, plus lourd, donc plus cher permettra encore d'en éliminer une grande fraction. L'information obtenue à ce stade permet simplement de confirmer que les molécules de cette première série interagissent dans le mécanisme qui permet de décrire la pathologie, sans pour autant savoir dans quel sens, guérison ou accentuation de la maladie. Une réponse partielle à cette question peut être obtenue en testant leur fonctionnement sur un organe isolé, comme un cœur pour un futur produit de cardiologie, une fraction d'intestin pour un médicament en développement en gastro-entérologie ou en immunologie. À ce stade, c'est l'imagination du biochimiste qui est sollicitée. Les produits, à visée neurologique par exemple, ne sont pas nécessairement développés sur des extraits de cerveau.

La troisième et dernière étape, qui sera effectuée sur quelques dizaines de molécules, sera la plus lourde car elle mettra en œuvre des animaux pré-conditionnés, simulant l'indication visée.

En oncologie, la méthode la plus classique consiste à traiter des souris portant des greffons de tumeurs d'origine humaine. Ces étapes sont également extrêmement coûteuses en argent et en temps.

Au cours du développement des radiopharmaceutiques, un nombre important de ces étapes peut être évité. La raison en est bien simple : le radioisotope greffé sur la molécule va jouer son rôle de traceur et l'imagerie permettra de localiser immédiatement la molécule. La sélection des meilleures substances se fera sur la base de celles qui montrent une plus grande facilité à se concentrer sur la tumeur en l'occurrence, ou sur tout autre organe ou tissu visé.

III. L’étude du devenir du médicament dans l’organisme

Les études de pharmacocinétiques vont permettre de définir le temps pendant lequel le médicament va résider dans les cellules et plus généralement dans l’organisme, et les études de métabolisme vont permettre d’identifier le processus de transformation, mais aussi d’élimination de la molécule

Adsorption, distribution, métabolisme et élimination sont quatre termes qui définissent le devenir du médicament une fois avalé ou injecté. L’étude de ces paramètres donnera une information sur la vitesse à laquelle le produit se distribue puis s’élimine dans le corps (la pharmacocinétique) et les mécanismes de cette distribution (pharmacodynamique). Ces valeurs permettront aussi de définir si le produit doit être préférablement administré par voie orale ou intraveineuse. En fonction des conclusions, il est à la charge des galénistes de trouver une formulation adéquate. Ces spécialistes de la mise en forme doivent tenir compte de la cible vers laquelle le médicament doit se concentrer et de la vitesse à laquelle il doit se dissoudre. Toute une panoplie de supports leur permet d’accélérer ou de retarder une dissolution, de décider si la gélule se délite soit dans l’estomac soit dans les intestins et de proposer plutôt un patch qu’une injection, tout en confirmant que ces mélanges n’altèrent pas la qualité du produit dans le temps. La formulation d’un médicament passe par un nombre incroyable d’aller-retour entre la galénique (la science de la mise en forme du médicament) et la pharmacocinétique (la science qui étudie le devenir dans le corps) de façon à optimiser à la fois la distribution du produit dans le corps et la limite de péremption du médicament final dans les rayons du pharmacien.

Pour le produit radiopharmaceutique, il sera tout aussi facile de suivre dans l’animal la répartition d’une molécule marquée que de suivre son devenir après ingestion ou injection. Quant à la forme galénique, les radiopharmaceutiques se limitent essentiellement à l’injection intraveineuse à l’aide d’une seringue, plus rarement sous une forme de gélule.

IV. L'analyse toxicologique

De nombreuses informations sur la toxicité des produits sont déductibles de leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, ainsi que sur la base de leurs analogies structurales. En revanche, la théorie est insuffisante et le risque trop grand pour oser exposer un individu à un nouveau produit sans test complémentaire. Aucune nouvelle substance médicamenteuse n'est administrée à un être humain avant que ne soit connu le profil toxicologique de la molécule. Malheureusement il n'existe à ce jour aucune autre alternative aussi fiable que l'animal. Certains critères peuvent être prédits, mais restent insuffisants. Trois niveaux de tests sont nécessaires. Les études de toxicité aiguë, permettent de connaître les effets sur l'animal jusqu'à atteindre la dose maximale de la tolérabilité. Les études de toxicité chronique permettent de connaître l'effet d'une dose moyenne, plus élevée que la dose thérapeutique normale, mais non mortelle, donnée pendant plusieurs semaines afin de connaître les effets sur le long terme. Enfin les essais de toxicité sur la reproduction sont nécessaires afin de démontrer que la substance ne conduit pas à des malformations ou à des modifications génétiques sur la descendance, voire jusqu'à la deuxième génération.

Comme les résultats sur animaux sont difficilement extrapolables directement à l'homme, ces informations sur la toxicité n'ont qu'un caractère informatif. La règle de précaution élémentaire et les recommandations des autorités de tutelle obligent l'industrie pharmaceutique à réaliser ces essais sur deux espèces animales différentes.

La toxicité d'un radiopharmaceutique se décline sous deux aspects. Il faut prendre tout d'abord en considération tous les risques radiologiques liés à l'absorption d'un radioisotope. Ce sujet a déjà été débattu en détail dans le chapitre sur la radioactivité et les rayonnements, et cette toxicité est bien connue et bien maîtrisée. Une fois que la distribution de l'isotope dans les organes est identifiée, il est possible d'évaluer l'impact radiologique de cet isotope sur l'organe en question et d'en déduire la dose maximale injectable à ne pas dépasser.

Il est bien évident que cette dose injectée doit tenir compte de l'activité spécifique du radioisotope, c'est-à-dire du rapport de l'activité de ce radionucléide sur la masse totale de l'élément présent. Un radioisotope est fréquemment accompagné de son élément équivalent stable. La molécule radioactive est en quelque sorte diluée dans un environnement contenant cette même molécule sous forme stable. On utilise le terme entraîneur pour qualifier la fraction stable, qui peut elle même présenter une certaine toxicité.

Le deuxième aspect touche à la partie froide de la molécule, qui devient cependant négligeable, comparé aux risques liés à la partie radioactive de la molécule. Dans la plupart des cas le profil toxicologique du vecteur est connu car la molécule est souvent issue de la recherche pharmaceutique classique qui a fourni toutes ces données toxicologiques.

Les quantités de matières biologiquement ou radiologiquement actives injectées à un patient sont extrêmement faibles. Par exemple, la quantité d'iode injectée pour réaliser une scintigraphie thyroïdienne correspond à moins du millième de la dose d'iode que nous absorbons quotidiennement dans nos aliments. Les effets toxiques liés à cet ajout d'iode ne se verront nullement. Cet exemple peut être extrapolé à l'ensemble des produits injectés. Le vecteur utilisé, quel qu'il soit, le sera toujours à une concentration largement inférieure à celle où devraient apparaître les premiers signes toxiques. Cette affirmation est tellement vraie qu'il est possible d'envisager le marquage avec un radioisotope de substances réputées toxiques pour les injecter à l'homme, en sachant que le risque toxicologique reste tout à fait maîtrisé. Les effets secondaires liés au radioisotope greffé sur la molécule seront toujours plus importants que la toxicité intrinsèque du vecteur aux doses utilisées.

Seule reste à confirmer l'absence de réactions immunitaires anormales (allergies) et, pour les anticorps, la formation d'anticorps anti-anticorps murins (HAMA – *Human anti-mouse anti-bodies*), chimériques (HACA) ou humains (HAHA).

Cette constatation permet d'envisager le développement de nouveaux produits de médecine nucléaire sur un tout autre plan : de nombreuses molécules étudiées dans le cadre du développement

de nouveaux produits pharmaceutiques présentent des profils biologiques exceptionnels (*binding* très élevés), mais doivent malheureusement être rejetées du fait d'une toxicité associée très élevée. La spécificité de ces molécules en fait d'excellents vecteurs pour de futures molécules radiopharmaceutiques, leur toxicité devenant négligeable. Les centres de recherche des grandes industries pharmaceutiques possèdent dans leurs tiroirs de nombreuses molécules abandonnées qui pourraient servir de base à de nouvelles familles de produits de radiothérapie.

Dans la mesure où la molécule radiomarquée a la propriété d'être vue directement au travers des organes, son évaluation pharmacologique est également accélérée, car toutes les informations sont visibles sous formes d'images sur un animal entier. Les tests sont plus rapides, moins nombreux et l'information obtenue est exploitable immédiatement. Il faut compter en moyenne deux années pour obtenir les informations nécessaires avant le passage à l'homme pour une substance pharmaceutique classique. Ces mêmes informations sont disponibles en à peine six à neuf mois avec les radiopharmaceutiques.

V. Les études cliniques de phase I

Les études cliniques couvrent l'ensemble des essais réalisés sur l'homme. Les études de phase I s'attachent à démontrer sur plusieurs volontaires sains l'innocuité de ce nouveau produit.

Sur la base des informations collectées au cours des études décrites ci-dessus, l'étape de passage à l'homme devient une décision des plus importantes. Et cela pour trois raisons. D'une part, injecter un produit à un homme pour la première fois n'est pas anodin et la responsabilité de toute une entreprise est engagée. Cette décision ne se prend pas sans le concours et l'aval de toxicologues et d'experts médicaux spécialisés dans le domaine. D'autre part, des doutes concernant les résultats de toxicologie ou l'efficacité de la molécule peuvent subsister et il est parfois préférable de confirmer ces résultats par des études complémentaires précliniques. Enfin, s'engager

dans la phase clinique, celle qui implique pour la première fois l'homme, est l'opération la plus coûteuse du développement. Il ne s'agit ni de se tromper de molécule, ni de se tromper de cible.

Avant même de savoir si la nouvelle molécule possède des propriétés thérapeutiques intéressantes, il faut à la fois confirmer son innocuité sur l'homme et se faire une idée des doses maximum tolérées avec comme seules références, les données obtenues sur l'animal. Cette étude se fait sur des volontaires mâles et sains. L'objectif principal est de détecter sur l'homme les effets indésirables voire néfastes de la molécule et non détectés chez l'animal. En général, des doses une centaine de fois inférieures à celles qui ont montré des effets secondaires chez l'animal devraient devenir des doses thérapeutiques. Le médecin commencera par administrer des doses encore plus basses et les augmentera progressivement. L'écoute régulière et la surveillance continue de ces volontaires permet d'établir la dose à partir de laquelle apparaîtront systématiquement ces premiers symptômes que l'animal n'aura pas été capable de transmettre (douleurs, vertiges, migraines, goût inadéquat…). Généralement, cette dose correspondra aussi à la dose maximale à ne pas dépasser. Afin de limiter au mieux les autres effets secondaires, ni les femmes, ni les enfants, ni les personnes âgées, ni les personnes trop frêles ou trop fortes ne sont impliquées dans ces premiers essais. Paradoxalement, les médicaments destinés uniquement aux femmes, tels que les pilules contraceptives, sont testés également en premier sur des hommes. La formulation (gélule, comprimé, patch, injection ou suppositoire) utilisée est aussi celle qui sera utilisée pendant tout le restant des études, même si quelques mises au point mineures sont encore nécessaires à ce stade.

Les volontaires sains sont sélectionnés par une équipe de médecins spécialisés, sur la base de critères très stricts, incluant leur non-participation à des études similaires, pour éviter des interactions méconnues avec d'autres molécules en cours de développement. Les essais se font en milieu hospitalier équipé de tout le matériel de réanimation d'urgence. Pour leur participation active à ces expérimentations, les volontaires sont rémunérés. Leur statut est protégé par la loi Huriet et les accords d'Helsinki.

En général, les résultats obtenus sur la base d'une dizaine de participants sont suffisants pour pouvoir décider de passer à l'étape suivante. Outre la collecte des informations subjectives provenant du volontaire lui-même, de nombreux paramètres sont enregistrés (électrocardiogrammes, électroencéphalogramme…) et analysés (sang, urine, fèces, salive, sueur…). Deux ou trois doses optimales en seront déduites, ainsi que la dose maximale à ne pas dépasser et le type de formulation utilisée sera confirmé.

VI. Les études cliniques de phase II

En passant en phase II, les cliniciens vont essayer de démontrer que le produit à un effet positif sur une pathologie et chercher à estimer la dose idéale qui permettra de démontrer l'efficacité du nouveau médicament.

Autant il est facile de recruter une dizaine de volontaires par voie de presse pour une étude clinique de phase I, autant il est difficile de commencer une expérimentation sur malades. La phase II consiste à confirmer l'efficacité du nouveau médicament sur un petit échantillon de patients, une quarantaine en général, ayant acceptés de se prêter à cette expérimentation. L'étude est réalisée en collaboration avec des médecins sur la base d'un protocole très strict mis au point en commun. La première étude qui se passe généralement en milieu hospitalier prendra en compte la plupart des paramètres de références utilisés en phase I (cardiologique, neurologique, biologique), mais aura pour objectif principal d'analyser l'évolution de la maladie.

L'expérience montre que suivant l'environnement, dans certains cas une nette amélioration de l'état du malade est constatée, même en absence de traitement. C'est l'effet placebo. Quand un patient se sent pris en charge, a confiance en l'équipe soignante et croit en l'efficacité du traitement, sa condition physique peut s'améliorer à tel point que le médicament peut paraître inutile. À l'inverse, un moral défaillant, un état psychologique dépressif, une mauvaise interprétation des intentions de ses interlocuteurs, un environnement

pessimiste peut aggraver une situation même sous application du meilleur des traitements. C'est l'effet nocebo. Ces effets peuvent être très importants. Ils sont estimés à plus de 40 % dans tous les traitements de problèmes gastro-entérologiques, et en particulier les ulcères et à plus de 80 % pour les problèmes neuro-psychologiques. En d'autres termes, cela veut dire qu'un médicament antidépresseur par exemple ne montrera un effet thérapeutique que chez les 20 % de patients restants et que l'administration de sucre, associée à la conviction du thérapeute, pourrait pratiquement améliorer l'état des 80 % d'autres patients. Comme il est impossible de contrôler tous ces paramètres psychologiques, les médecins responsables d'études cliniques ont dû intégrer ce facteur dans leurs protocoles.

Chaque étude est réalisée avec un groupe témoin. Ce groupe de référence, sélectionné sur les mêmes critères que le groupe qui sera traité, recevra une forme inactive du médicament, mais en tout autre point identique au médicament à tester, le placebo. Ni le patient, ni les médecins et les soignants ne savent qui recevra ou ne recevra pas le médicament. La sélection se fera au hasard et les noms des patients qui auront été réellement traités ne seront dévoilés qu'en toute fin d'étude, quand les résultats auront été collectés et analysés. C'est une étude en double-aveugle qui correspond à la seule façon de faire abstraction de l'influence de l'environnement sur le traitement.

Notons cependant que l'étude contre placebo ne s'applique pas aux pathologies graves, pour lesquelles il serait non éthique de ne pas continuer un traitement qui est le plus efficace du moment. Il est évident que le médecin s'interdit de mettre en danger la vie du patient. Le traitement classique sera maintenu pour les deux groupes de patients et le traitement nouveau sera donné en complément à l'un des groupes et devra démontrer une efficacité supplémentaire.

En parallèle de la vérification de l'efficacité du traitement, les médecins essayent de déterminer la dose idéale. Pour ce faire, il faudra séparer éventuellement le groupe traité en sous-groupes auxquels sont administrées des doses différentes. Si les résultats montrent qu'une autre dose aurait pu être employée et aurait conduit à des résultats meilleurs ou bien qu'une formulation modifiée ait pu

être plus efficace (gélule au lieu de comprimé), l'étude sera recommencée. Le passage à la dernière étape est conditionné par les résultats de cette étude de phase II.

La durée de l'étude est fonction de paramètres suivis. Comme il s'agit d'une étude d'efficacité, les médecins chercheront avant tout à savoir si le produit agit vite et efficacement sur la maladie. Dans certains cas, les résultats sont obtenus en quelques jours. En oncologie, souvent l'objectif principal est lié à la survie des patients. Ceux-ci sont donc suivis pendant une longue période suivant la fin du traitement, généralement égale à la moyenne de l'espérance de vie de cette catégorie de malades.

Les radiopharmaceutiques de diagnostic entrent dans la première catégorie. L'acquisition de l'image est immédiate et l'interprétation se fait en quelques heures. Tout au plus, il faudra attendre pour obtenir des paramètres complémentaires, analyses biologiques par exemple, pour confirmer la validité de l'analyse. Pour le diagnostic, l'effet placebo est rarement évoqué. Le protocole est rédigé de telle façon que le médecin chargé d'analyser l'image le fasse en aveugle, c'est-à-dire sans connaître le malade, ni son historique.

Les radiopharmaceutiques de thérapie entrent dans la catégorie des produits qui nécessitent une longue période d'analyse avant de confirmer leur efficacité. Le traitement en double aveugle est particulièrement difficile et peu utilisé car le traitement standard de référence consiste rarement en un autre traitement radioactif. Le patient reconnaît très facilement qu'une substance radioactive lui est injectée, si ce n'est que du fait d'un environnement particulier. D'autre part, les produits de radiothérapie métabolique ne sont administrés pour le moment qu'à des patients pour lesquels tous les traitements classiques précédents ont malheureusement échoué. Cette situation complique l'organisation de ces études et les médecins qui rédigent les protocoles doivent en tenir compte. Néanmoins, compte tenu du fait qu'il est possible de vérifier la distribution du produit au moyen de techniques d'imageries, les résultats sont obtenus plus rapidement, leur analyse est également accélérée et du fait de la précision de la méthode, le nombre global de patients à traiter peut être réduit.

L'injection de produits radioactifs à des volontaires sains n'étant pas autorisée et éthiquement non recommandable, les études cliniques de phase I et II sont donc combinées. Les études d'effets secondaires sont réalisées directement sur des patients et réduit d'autant le nombre de personnes impliquées dans ces phases. Le passage en phase clinique III est d'autant accéléré.

VII. Les études cliniques de phase III

Les études de phase III vont permettre de démontrer, sur un grand nombre de patients, l'efficacité réelle du produit, sa supériorité comparée au traitement de référence en vigueur et l'absence d'effets secondaires à grande échelle.

L'étude de phase III est une étape clef dans tout développement car elle donne le sentiment d'avoir en main le produit qui a les plus grandes chances d'être commercialisé un jour. Une molécule sur cinq à six passe l'étape de la phase I. Les proportions sont les mêmes pour la phase II. Un radiopharmaceutique a une chance sur deux ou trois de passer les premières étapes cliniques. La phase III sert à confirmer sur une plus grande population à la fois l'efficacité annoncée et l'absence d'effets secondaires. Suivant les indications, une étude de phase III nécessitera de 500 à plus de 4 000 patients. Deux études distinctes parallèles sont nécessaires. Si l'efficacité du produit est vraiment démontrée au cours de la phase II, un groupe placebo n'est plus nécessaire. En revanche, pour être commercialisé plus tard, le produit doit montrer un avantage certain sur le médicament de référence commercialement disponible au moment de l'étude. Les études cliniques sont donc construites de façon à pouvoir comparer les résultats d'un groupe recevant le médicament nouveau à ceux d'un groupe de référence, étant traité avec les produits classiques, et de préférence le meilleur, celui que les Anglo-saxons appelle *golden standard* (la référence en or). Pour éviter toute influence extérieure, cette étude est également réalisée en double aveugle. Les galénistes sont parfois obligés de reconditionner le médicament disponible sur le

marché pour qu'il ressemble au traitement nouveau et que la différence ne puisse pas se voir.

Cette étude sur le produit final doit être réalisée avec la forme médicamenteuse sous laquelle il sera commercialisé. Les chimistes et galénistes profiteront de la durée de la phase I et II pour mettre au point une méthode de synthèse, une formulation définitive et une méthode de production qui ne pourra plus être modifiée, sauf à refaire l'étude de phase III.

Compte tenu du nombre de patients impliqués dans cette phase, elle devient aussi la plus coûteuse. Environ un tiers du coût global du développement d'un médicament est absorbé par cette étape.

En parallèle et pour prévenir certaines questions qui ne tarderont pas à être posées par les autorités, et afin d'assurer la sûreté du produit pour un public plus large, quelques études cliniques complémentaires de niveau phase I seront réalisées. Le terme phase I ne correspond pas systématiquement à la première étape, ni est liée à l'implication automatique de volontaires, mais définit un nombre de paramètres à suivre de façon très rigoureuse. Suivant les cas, l'effet du médicament est étudié sur certains sous-groupes de patients tels que les malades déficients hépatiques ou rénaux ou sur des patients d'un type particulier, par exemple obèses ou diabétiques. Parfois il faudra confirmer l'innocuité de ce médicament sur des patients âgés et si ce produit est à administrer à des enfants, il faudra réaliser une étude en milieu pédiatrique.

Une autre vérification importante consiste à inclure dans le groupe de patients participant à une étude clinique de phase III, une proportion d'individus correspondant aux ethnies minoritaires d'une région. Il peut arriver que certains traitements soient moins efficaces sur des populations d'origine ethnique différente. Afin de démontrer le contraire, une étude réalisée en France devra inclure environ dix pour cent de Nord-Africains, aux États-Unis autant de noirs. L'administration japonaise demande qu'une étude de phase III complète soit réalisée de préférence au Japon avec une population asiatique.

La réglementation américaine oblige l'industrie à démontrer l'efficacité du produit dans deux études de phase III distinctes, les études

dites pivotales. Pour conserver le bénéfice de ces études dans le cadre d'une commercialisation ultérieure, ces deux études sont légèrement différentes, soit au niveau de la sélection des patients, soit au niveau des critères de résultats ou soit au niveau des produits de références. L'étape cruciale de la vie d'un produit correspond, en fin d'étude de phase III, au moment où la répartition des patients est dévoilée, et qui permettra de confirmer dans quel sous-groupe le médicament s'est avéré le plus efficace. C'est à ce jour seulement qu'il sera possible de faire le constat de l'efficacité ou non du produit par rapport au groupe témoin. Cette étape signe pratiquement la décision de commercialisation du produit ou son arrêt de mort. À ce stade, l'industriel aura dépensé quelques centaines de millions d'euros.

Du fait de la particularité des radiopharmaceutiques, les groupes nécessaires pour une étude de phase III sont relativement réduits. Ce paramètre n'influence pas la durée, mais considérablement le coût. En conséquence, l'industriel qui développe un radiopharmaceutique peut se permettre de développer un produit visant une plus petite population et ainsi cibler des maladies un peu moins fréquentes.

La protection des résultats

Un nouveau médicament n'a de valeur pour une industrie que si celle-ci peut en conserver le monopole et l'exploiter le plus longtemps possible. La seule protection efficace consiste à détenir un brevet. Toute nouvelle molécule montrant des propriétés pharmacologiques originales pourra être protégée pendant 20 ans au bénéfice de l'inventeur. Période durant laquelle aucun autre industriel ne pourra exploiter l'invention dans les pays où le brevet a été déposé sans autorisation du propriétaire des brevets. 20 ans, cela paraît long et pourtant… Après avoir déduit la dizaine d'années nécessaire au développement du produit, il n'en restera plus qu'une dizaine d'autres pour exploiter et faire fructifier les résultats de la recherche !

Après cette période, le produit, devenu un générique, tombera dans le domaine public. Et tout industriel suffisamment équipé sera autorisé à le commercialiser sans avoir à débourser les investissements liés à sa découverte. Ce qui explique pourquoi les brevets sont déposés le plus tard possible. Chaque année gagnée sur la date de dépôt est une année supplémentaire de vente sans concurrence… Une attente trop longue est risquée cependant, si le créneau est porteur, la molécule peut entre temps avoir été

…

redécouverte par une équipe concurrente qui aura pu déposer elle-même un brevet. Le processus actuel de dépôt de brevet donne une année de confidentialité supplémentaire à l'inventeur afin de lui permettre d'améliorer ses découvertes. Ainsi, le brevet est attribué de manière officielle un an après le dépôt de la demande mais sa publication n'apparaît qu'environ 6 mois plus tard, laissant environ 18 mois de confidentialité supplémentaire. Néanmoins, le brevet personnel peut devenir caduc si la même molécule paraît dans un brevet concurrent déposé préalablement à cette période. Dans ce même temps, les efforts de recherche s'étaient poursuivis… pour rien !

VIII. Affaires réglementaires et enregistrement

Si les résultats sont concluants, la société confirme son intérêt à commercialiser le produit. Il vient de se passer entre huit et dix ans depuis le jour où il a été décidé de se lancer dans ce nouveau projet. Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est déposée auprès des autorités compétentes. Ce dossier très complet couvre toutes les informations liées au nouveau produit depuis sa fabrication jusqu'à l'ensemble des observations collectées individuellement auprès de chaque patient ou volontaire au cours du développement. Le document final représente des dizaines de milliers de pages qu'il faut rassembler, vérifier, analyser et résumer. Il est évident que ce travail de fourmi se fait en parallèle de l'avancement des travaux. Mais la synthèse des résultats n'est possible qu'après l'analyse du dossier du dernier patient traité.

Après la pagination, le dossier peut être photocopié et les centaines de kilos de papier sont envoyés à l'administration. Depuis quelques années, une copie électronique (CD-rom) doit être fournie en parallèle aux autorités pour un traitement et une analyse plus rapide des informations.

Dans la mesure du possible, un dossier pharmaceutique de ce type est déposé dans les trois grandes régions correspondant aux grands marchés mondiaux. Pour l'Europe, un seul dossier est à fournir et à déposer à l'EMEA (*European Medicines Agency*) à Londres. La FDA (*Food and Drug Administration*) décide pour les dossiers américains

(États-Unis) et le *Koseisho* pour le Japon. Vu la complexité du travail, il est préférable de déposer le dossier dans l'une des grandes régions, Europe ou États-Unis, avant de le déposer dans la deuxième région, afin de pouvoir fournir un dossier corrigé et limiter les questions après les échanges avec la première agence. Le dossier ne sera déposé au Japon qu'en troisième lieu du fait de la politique protectionniste de ce pays qui engendre des contraintes supplémentaires très élevées.

Les agences doivent être prévenues quelques mois avant l'arrivée d'un nouveau dossier de façon à pouvoir s'organiser, et elles commencent à travailler le jour où les documents leur sont remis, accompagné du paiement des frais d'évaluation (232 000 euros pour l'EMEA en 2005).

Les autorités s'engagent à analyser le dossier dans un temps imparti. Le paiement des droits équivaut à un contrat, avec des échéances bien précises en ce qui concerne le travail qu'elles ont à fournir et les premiers commentaires et questions sont retournés à une date fixe. Dans certains cas extrêmes, une étude clinique complémentaire peut être redemandée. Le projet peut prendre alors plusieurs années de retard.

Dans la pratique, il faut compter en moyenne dix-huit mois entre le dépôt de dossier et l'attribution de l'autorisation de mise sur le marché. Après l'obtention de cette autorisation, par le jeu des reconnaissances entre états, d'autres demandes seront déposées dans les pays non couverts par les trois grands marchés. Il peut s'écouler facilement jusqu'à trois ans pour qu'un médicament commercialisé d'abord aux États-Unis soit autorisé en Europe, et inversement, et jusqu'à dix ans pour être disponible en Asie ou en Amérique du Sud. Pour cette étape, la procédure ne diffère pas entre un produit pharmaceutique et un produit radiopharmaceutique.

IX. Commercialisation

L'obtention de l'autorisation est l'étape la plus importante avant la commercialisation. Néanmoins, quelques barrières administratives doivent encore être levées. En particulier, il faudra obtenir l'agrément

des collectivités locales pour un produit vendu en milieu hospitalier, négocier le prix de vente et obtenir le taux de remboursement, pays par pays. Ces procédures prendront encore quelques mois avant que le médecin puisse prescrire et que le patient puisse bénéficier de ce nouveau traitement.

Les produits radiopharmaceutiques n'étant vendus qu'en milieu hospitalier ou clinique, la discussion du prix de vente est très limitée. Plus tard, même si un prix de vente intéressant a pu être négocié, le volume de vente sera directement lié au budget alloué aux hôpitaux par le gouvernement local.

Il se sera écoulé plus d'une dizaine d'années entre la décision de se lancer dans un nouveau créneau et la mise sur le marché du médicament. Chaque réduction en temps d'une des étapes de ce développement aura des répercussions économiques évidentes. Du fait de la simplification de certaines étapes et du nombre plus réduit de patients impliqués dans le développement de radiopharmaceutiques, de tels produits peuvent être commercialisés en 7 à 9 ans après le démarrage des études. Le budget englouti dans ce développement restera limité entre 40 et 100 millions d'Euros pour un chiffre d'affaires annuel potentiel moyen avoisinant les 50 millions d'Euros.

X. Post AMM et pharmacovigilance

Comme pour tous médicaments, les radiopharmaceutiques nécessitent un suivi afin de détecter d'éventuels effets secondaires qui ne devraient se manifester que lorsqu'un plus grand nombre de patients auront reçu ce type de médication. En fait, les effets secondaires attendus sont extrêmement rares et de moindre importance surtout comparés à la maladie qu'ils sont supposés suivre ou soigner. L'ensemble de ces informations est collecté au niveau des autorités et permet de mettre en évidence l'éventualité d'effets indésirables ou néfastes d'un médicament qui n'ont pas pu être appréciés lors des études cliniques. Certains effets secondaires n'apparaissent que dans des proportions de un sur un million, donc restent le plus souvent invisibles pendant la phase clinique III qui n'a inclus qu'un millier

de patients. Si le médicament est distribué à des millions de malades, plusieurs dizaines de personnes peuvent être touchées. Il est important de collecter et centraliser ces informations. Selon la gravité des effets constatés, le médicament peut être retiré du marché.

Un médicament peut être commercialisé quand il a démontré une efficacité dans un sous-groupe de patients particuliers. Il sera commercialisé avec cette seule indication. Très vite, les médecins deviennent demandeurs d'une extension de cette indication à une autre sous population (autre tranche d'âge par exemple). Pour pouvoir vendre le produit à un public plus large, il faudra faire la démonstration de son efficacité et de l'aspect sécuritaire au travers d'une étude complémentaire. Les études dites de phase IV, réalisées uniquement après la mise sur le marché du médicament, auront pour but d'explorer des dosages adaptés à des sous-populations sélectionnées, d'étudier des fréquences d'administrations différentes ou de vérifier des compatibilités avec d'autres traitements commercialisés administrés en parallèle. Ces études permettent indéniablement d'accroître la sécurité de la prescription.

L'extension de l'indication elle-même, c'est-à-dire l'utilisation du même médicament pour une maladie pour laquelle le médicament n'a pas fait ses preuves nécessitera une nouvelle démonstration au travers d'une étude clinique de phase III et en conséquence d'un nouveau dépôt de dossier.

Résumé

Avant d'arriver sur le marché, un médicament suit un développement consistant en une série de tests, sur l'animal, puis sur l'homme, qui nécessitera une dizaine d'année de travaux et plusieurs centaines de millions d'Euros d'investissement.

Toutes les molécules suivent à peu près la même séquence de développement :

– **Synthèse chimique** : les chimistes ayant mis au point la molécule et sa synthèse, la font tester sur des modèles simples dit *in vitro* (en tube

à essais) de façon à vérifier leur potentiel biologique pour le mécanisme de l'indication considérée.

– **Pharmacologie** : la deuxième étape consiste à vérifier si des organes complets, mais isolés répondent toujours aussi positivement.

– **Études précliniques** : la substance est testée sur des modèles permettant de vérifier l'action positive de la substance sur une pathologie particulière.

– **Toxicologie** : il est alors important de connaître à ce stade les risques toxicologiques liées à la substances, aussi bien aux très fortes doses qu'aux faibles doses mais administrées sur une longue période.

– **Galénique** : la méthode d'administration du futur médicament est développée.

– **Phase clinique I** : si tous ces premiers tests sont positifs, on pourra alors injecter cette substance à des volontaires sains pour vérifier l'absence d'effets secondaires.

– **Phase clinique II** : elle consiste à vérifier le potentiel du produit sur les premiers patients, mais surtout à trouver la dose idéale qu'il faudra utiliser pour obtenir un traitement efficace.

– **Phase clinique III** : elle permettra de démontrer sur un très grand nombre de patients que le médicament est efficace à la dose préconisée à l'étape précédente.

– **Enregistrement** : avant de pouvoir commercialiser le produit, il faut obtenir les autorisations nécessaires après vérification de la qualité des études et la validité des résultats par des experts compétents.

Les radiopharmaceutiques subissent ces mêmes contraintes, si ce n'est que, du fait de la possibilité d'obtenir des images, les résultats sont immédiats (l'image elle-même) et parce que les quantités injectées sont extrêmement faibles comparées aux médicaments classiques, tout l'aspect toxicologie peut être réduit, raccourcissant ainsi d'une année ou deux la durée globale du développement.

Une fois commercialisé, les médicaments continuent à être surveillés de façon très stricte (**pharmacovigilance**) et les radiopharmaceutiques n'échappent pas à la règle.

La production des radiopharmaceutiques

Le statut de produit radiopharmaceutique est obtenu sur la base de critères de qualité de production très bien définis : qualité de produit final irréprochable et correspondants aux spécifications décrites dans le dossier déposé et approuvé par les diverses agences du médicament pour un procédé de fabrication reproductible d'un lot à l'autre.

Les radionucléides et les substances marquées produits en dehors d'une méthode déposée officiellement auprès des autorités, seront appelés « radiochimiques » et ne pourront pas porter le label « radiopharmaceutiques ». Au cours de la période de développement d'un nouveau produit, il est évident que les substances utilisées auront également ce statut de produit radiochimique. Néanmoins, ceux qui sont utilisés dans le cadre d'une étude clinique, donc injectés à l'homme, sont soumis aux mêmes types de contrôles que les radiopharmaceutiques et doivent suivre les mêmes critères garantissant la qualité du produit, ce pour ne jamais porter atteinte à la santé ou mettre en danger la vie du patient.

I. Définitions

Du fait de la décroissance du radioisotope, la composition du produit radiopharmaceutique se modifie en fonction du temps.

Il est donc nécessaire de définir quelques paramètres mesurables, et en particulier ceux permettant au médecin de connaître avec précision les quantités de substances radioactives réellement injectées au patient.

L'**activité spécifique** du radioisotope correspond au rapport de l'activité de ce radionucléide sur la masse totale de l'élément ou de la molécule présent. Quand seuls des atomes radioactifs sont présents, même en solution extrêmement diluée, on parlera d'une solution de radioisotope sans **entraîneur** (*carrier free*). L'activité spécifique est exprimée en becquerels par unité de masse. Cette notion de concentration radioisotopique est essentielle pour le marquage de vecteurs. Une réaction de couplage ne peut être efficace et d'un très bon rendement qu'en l'absence de compétition avec un isotope froid.

L'activité spécifique ne doit pas être confondue avec la **concentration radioactive** (ou concentration volumique) qui détermine le taux de substance radioactive par unité de volume. Elle est exprimée en becquerels par unité de volume.

Un radiopharmaceutique est produit pour une application dans une fenêtre de temps précise. Compte tenu de la décroissance, la concentration spécifique est toujours plus élevée en fin de production qu'au moment de l'injection. Pour tenir compte des temps de transports, le radiopharmaceutique est livré avec un certificat donnant la concentration spécifique à une heure bien précise, le plus souvent proche de celle de l'administration. On parle de **date ou d'heure de calibration** et d'une activité ou dose à calibration. Sur la base de cette valeur, le médecin peut recalculer exactement la fraction de volume à prélever au moment de l'injection de son patient ou de l'étape de radiomarquage. La date de calibration n'est pas à confondre avec la **date de péremption**, critère important pour tout produit pharmaceutique. La décroissance s'accompagne à la fois d'un effet de dilution et de l'apparition de nouvelles impuretés, dont les produits de radiolyse, mais aussi les isotopes de décroissance. Les études de stabilité réalisées sur des échantillons ont permis de définir un temps au bout duquel le produit n'est plus apte à répondre aux critères de qualité du produit. Ces paramètres doivent tenir compte

des conditions de stockage et de transport, avec une attention particulière à la température de stockage et aux interactions possibles avec le contenant et les autres matières contenues dans le flacon. La date de péremption peut être artificiellement prolongée par l'addition de certains stabilisants (excipients), mais aucun excipient n'aura d'influence sur la décroissance du radioisotope.

II. Les principes de la production des radionucléides

Les radionucléides peuvent être produits de plusieurs manières, soit à l'aide d'un générateur, d'un réacteur, d'un cyclotron ou d'un accélérateur linéaire. L'extraction de produits obtenus dans un réacteur à neutrons, ou la séparation à partir de produits de fission sont d'autres moyens d'obtention de radionucléides utilisables en médecine nucléaire.

Deux difficultés majeures limitent les méthodes de production. D'une part, la manipulation de substances radioactives nécessite un environnement adapté d'un point de vue sécurité et donc très onéreux. D'autre part, la médecine nucléaire ne peut prendre en considération que des radionucléides de très haute pureté, nécessitant des méthodes de séparation et de purification optimisées. D'une façon générale, la plupart des radionucléides à visée pharmaceutique sont d'accès facile. En fait, les produits de médecine nucléaire n'ont été développés que sur la base de radioisotopes facilement accessibles. Néanmoins, de par leur courte demi-vie, ils nécessitent une mise en œuvre rapide. Les parties production et purification sont évidemment incluses dans cette durée d'utilisation du matériel radioactif, car celui-ci génère en permanence du fait de sa décroissance rapide, des isotopes de filiation qui doivent être considérés également comme des impuretés.

1 Les accélérateurs de particules chargées

Une substance radioactive peut être formée par bombardement d'une substance stable par des particules chargées dans un accélérateur de type linéaire ou circulaire. Les outils les plus fréquemment

utilisés sont les accélérateurs circulaires, appelés aussi cyclotrons. Mais quelle que soit la technologie utilisée, le même type de radionucléide est formé pour le bombardement d'une cible identique par un même type de particules chargées.

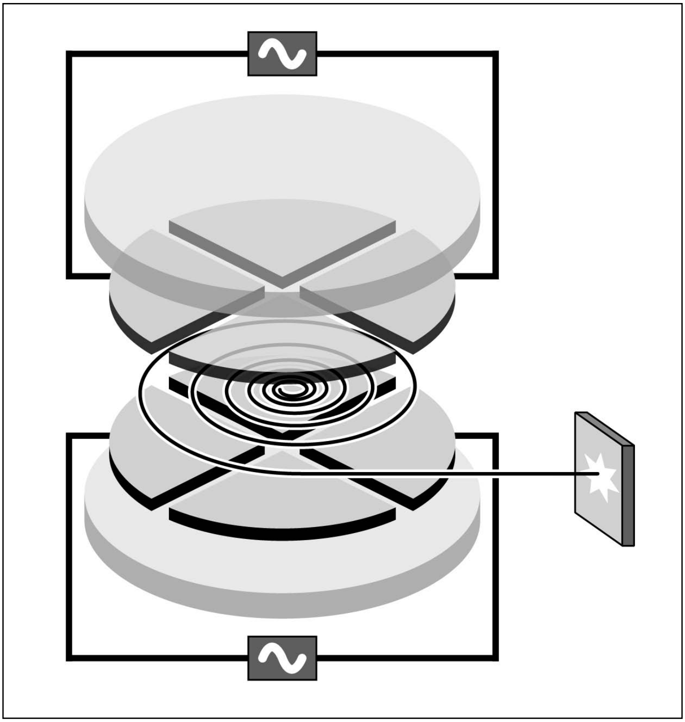


Figure 13. Schéma de principe du fonctionnement d'un cyclotron : des protons générés au centre du cyclotron sont accélérés dans une enceinte placée sous vide au moyen d'un champ électromagnétique symbolisé par les quatre quadrans. Quand leur vitesse idéale est atteinte, les protons sont projetés sur une cible externe qui contient l'élément à transformer. La réaction de transformation nucléaire, donc de production du radionucléide, a lieu dans cette cible. En fin de production, le radionucléide formé sera isolé et purifié dans une cellule de radiochimie externe au cyclotron.

Ainsi, dans un cyclotron, des particules chargées de faible masse, telles le proton, sont accélérées dans un parcours circulaire jusqu'à atteindre des hautes énergies. Ces particules sont utilisées pour bombarder une cible définie qui peut être solide, liquide ou gazeuse,

le transformant en matériel radioactif. À la différence du réacteur, le cyclotron est idéal quand le radioisotope formé est un élément différent de l'isotope froid servant de cible. Ainsi le Fluor 18, émetteur de positons, est formé à partir d'Oxygène 18, isotope stable disponible sous forme de molécule d'eau, à l'état liquide, et l'Iode 123, émetteur γ, est produit à partir de Xénon 123, isotope gazeux stable. En fin de réaction, l'élément radioactif peut être facilement séparé de l'élément froid qui a servi de cible.

Dans le cyclotron, les particules sont accélérées dans un champ électromagnétique circulaire sous un vide poussé. Quand ces particules atteignent leur vitesse adéquate, le faisceau est dirigé hors du champ sur la cible à irradier. L'opération dure à peine quelques heures. La cible irradiée est extraite du cyclotron pour être traitée par des radiochimistes de façon à séparer les éléments radioactifs de la matière froide résiduelle. Les produits obtenus par cyclotron ont une radioactivité spécifique extrêmement élevée. En fait, les produits sont quasiment purs, mais la quantité de matière réellement disponible se compte en millionièmes de milligrammes, et elle sera suffisante pour traiter des dizaines de patients.

2 Les générateurs

Un générateur est un équipement peu encombrant contenant un radioisotope de demi-vie moyenne qui se transforme lentement en un isotope présentant les caractéristiques idéales pour une application de médecine nucléaire. Cet isotope « parent » est fixé sur un support qui joue le rôle de filtre et qui le retient pendant qu'un lavage de ce support avec une solution saline permet de soustraire la partie radioisotope dite « fils » au fur et à mesure que celui-ci se forme. Le Technétium 99m, l'isotope de diagnostic le plus utilisé, est produit grâce à un générateur. Cet isotope de période 6 heures se forme par désintégration du Molybdène 99 de période 66 heures et la fraction qui se forme régulièrement peut être collectée chaque jour pour une utilisation sur place. L'ensemble de l'appareillage, de la taille d'un pot de peinture de cinq litres, est constitué simplement de la colonne filtre contenant le Molybdène, d'une poche de solution

saline et de la tuyauterie, la partie radioactive étant protégée par une quinzaine de kilos de plomb. Un générateur de ce type s'épuise en deux semaines.

Le générateur est l'outil idéal pour la production du Technétium 99m car ce dernier est impliqué dans plus des deux tiers des méthodes d'imagerie nucléaire. Les isotopes produits au moyen de générateurs sont relativement limités. Néanmoins, il existe au moins un exemple commercialisé ou partiellement en développement, de modèle de générateur par type de rayonnement incluant les isotopes émetteurs alpha.

3 Les réacteurs

La quasi-totalité des radionucléides utilisés en médecine nucléaire sont des isotopes artificiels. La méthode de production la plus courante consiste à bombarder un isotope stable (la cible) par un flux de neutrons dans un réacteur nucléaire. Ce neutron vient se condenser avec le noyau atomique et conduit à la création d'un isotope instable du métal utilisé comme cible.

Même le Molybdène 99, utilisé dans le générateur décrit plus haut, peut être formé par bombardement neutronique du Molybdène 98 stable. Les rendements de cette réaction sont très faibles et le Molybdène 99 est extrêmement difficile à séparer du Molybdène 98. Le mélange Molybdène froid et Molybdène chaud pourrait être utilisé directement dans le générateur. Cette utilisation reste limitée car son activité spécifique, c'est-à-dire le rapport entre la matière chaude et froide, reste basse. Exprimée en radioactivité, l'activité spécifique semble très élevée, mais ramenée au niveau de la quantité, le mélange contient moins d'un atome radioactif pour plusieurs millions d'atomes froids. On préfère donc utiliser du Molybdène issu de la fission de l'Uranium pour les générateurs.

4 Les produits de fission

De nombreux centres de traitement de déchets nucléaires provenant de réactions de fission disposent en grandes quantités de matières considérées comme inutiles. La plupart sont des sous-

produits de la fission de l'Uranium 235 utilisé dans les centrales nucléaires. Ils sont stockés en attendant leur désintégration totale qui peut durer des milliers d'années. Parmi ces radionucléides se trouvent des matières qui peuvent être utiles en médecine nucléaire. Il est possible, dans certains cas, de les séparer des autres isotopes. Pour exemple, l'Iode 131 utilisé en thérapie est produit à partir de ces déchets. On y trouve évidemment du Molybdène 99, identique à celui décrit dans la méthode de production par bombardement neutronique, mais dont la purification est beaucoup plus facile.

III. La production des vecteurs et des ligands

Les vecteurs, molécules organiques et peptides de synthèse ou anticorps, sont produits de façon classique impliquant la participation de chimistes organiciens et de biologistes. Leur préparation doit suivre les recommandations et contraintes de fabrication de toutes substances pharmaceutiques. Les règles de base sont fixées au niveau international dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF – en anglais *GMP*, *Good Manufacturing Practice*). Aucune dérive par rapport aux méthodes de synthèse et purification déposées dans le dossier d'AMM n'est tolérée, donnant ainsi l'assurance d'une reproductibilité de la qualité du produit final pour chaque lot de fabrication. Ces règles ne diffèrent donc pas entre pharmaceutiques et radiopharmaceutiques.

Le radioisotope ne peut que dans de très rares cas être greffé directement sur le vecteur (liaison covalente pour les halogènes tels que l'iode ou le fluor). Au cours du développement de la molécule, les chimistes ont dû mettre au point une méthode de fixation par piégeage du métal radioactif dans une cage organique – un chélatant – qui doit assurer une fixation irréversible du radionucléide sur le vecteur. Cette étape supplémentaire de chimie doit évidemment suivre les mêmes contraintes de production que le reste de la molécule.

IV. La production industrielle des radiopharmaceutiques

Contrairement aux médicaments fabriqués en très grandes quantités, il y a très peu de différences entre la production de radiopharmaceutiques pour études cliniques et celle routinière pour une prescription aux patients. La production journalière correspond exactement au nombre de patients qui seront traités le lendemain ou le surlendemain suivant les pays, accompagné de quelques doses permettant le contrôle de la qualité du produit. De ce fait, l'unité de production est souvent identique à l'unité de développement, si ce n'est la même. Compte tenu de la courte demi-vie des radiopharmaceutiques, leur fabrication doit être répétée chaque jour. Elle peut être assimilée à une production en flux tendu, soumis à des contraintes qui peuvent avoir des conséquences sévères sur les patients (arrêt de travail ou grève des transporteurs…).

Quand le lot de production dépasse plusieurs unités, il n'est pas possible de contrôler individuellement la qualité de chaque unité. Plusieurs flacons échantillons sont prélevés et testés pour vérifier la qualité du produit. La qualité de l'ensemble du lot est garantie par la reproductibilité de la méthode de fabrication. Aucune dérive par rapport au processus, ni par rapport aux spécifications n'est autorisée. Les matières de départ doivent avoir été fabriquées par une méthode bien définie et elles-mêmes répondrent à la définition des caractéristiques pré-établies. L'Assurance Qualité garantit que les méthodes de production et de contrôle sont bien décrites et bien respectées. Le Contrôle Qualité est chargé de vérifier que les caractéristiques du produit final correspondent bien aux spécifications. Celles-ci concernent aussi bien la composition du produit et de son emballage, incluant les taux d'impuretés et l'étiquetage, mais assure de l'innocuité du produit en terme de stérilité et d'apyrogénicité (le produit ne doit pas pouvoir être rendu responsable du déclenchement d'une fièvre due à la présence d'endotoxines d'origine bactérienne qui ne peuvent être détruites au cours du cycle de stérilisation, ni éliminées par filtration).

La libération des lots, donc l'autorisation de mettre en vente la production de la journée, se fait comme dans toute industrie pharmaceutique classique, sous le contrôle du pharmacien responsable.

L'aspect sécurité dans le cadre de la production n'a été que peu évoqué. Il est bien entendu que la plus importante différence entre le développement et la production se situe au niveau des quantités de produits radioactifs manipulées. Les zones de production sont donc équipées et protégées en conséquence. Les manipulations se font dans des enceintes blindées, des caissons munis de hublots et de pinces, protégés par une couche de plus d'une dizaine de centimètres de plomb et dans lesquelles tout le matériel nécessaire à la production est disposé. D'un côté de cette cellule de production, la face avant, officient les techniciens qui préparent les produits en s'aidant de télémanipulateurs, des pinces mobiles géantes. Ils contrôlent leur travail au travers d'épais hublots en plexiglas ou en verre au plomb. De l'autre côté, opèrent les pontiers chargés de faire rentrer ou sortir de ces cellules tout le matériel nécessaire au travers d'énormes sas plombés. Toute matière radioactive qui transite hors de ces cellules est obligatoirement confinée dans une protection plombée, déchets y compris. En conséquence, aucun des manipulateurs ou pontiers n'est jamais en contact avec un produit radioactif, sauf accident. Il est très difficile d'automatiser ces productions et chaque flacon est produit à l'unité, d'une façon pratiquement artisanale.

Les circuits sont organisés de telle façon qu'il soit possible de définir des zones à niveau de radioactivité croissante, et en conséquence à risque radiologique croissant. Ainsi, les techniciens en face avant ne peuvent jamais rencontrer en cours de production les pontiers dans la zone arrière. La sortie de ces zones est contrôlée à l'extrême et chaque manipulateur dispose sur lui-même de détecteurs de radioactivité, mais doit passer de plus un contrôle avant de quitter son lieu de travail. La radioactivité ne peut en principe quitter le site que dans des containers étanches, qu'il s'agisse des flacons de médicaments ou des fûts de déchets scellés.

V. Transport et logistique

Plusieurs centaines de milliers de colis par an soit plusieurs milliers de colis par jour quittent les centres de production pour atteindre leur destination finale dans les plus brefs délais, mais surtout sans le moindre incident. Aucun moyen de transport n'est exclu. Néanmoins, la route et l'avion sont privilégiés. En sortie de hall d'expédition, plusieurs dizaines de camions attendent leur chargement en fin de journée de production. Leurs arrivées et leurs départs sont conditionnés par l'heure finale de livraison ou l'heure de décollage d'un avion. D'une façon générale, l'hôpital de destination devra être livré dans les douze heures. En fait, l'idéal correspond à une livraison du produit actif pour une administration le lendemain matin à l'heure d'ouverture des services hospitaliers de médecine nucléaire.

De nombreux paramètres peuvent interférer avec la bonne marche de cette logistique à toute épreuve et néanmoins mettre en péril les délais de livraison : état de la circulation, contrôles douaniers, acceptation du colis par les commandants de bord…

Les produits radioactifs de toute nature sont conditionnés dans des emballages spéciaux qui résistent aux chutes, écrasements, feux… diminuant ainsi les risques de contamination accidentelles des voies de transport. Les incidents de transports sont extrêmement rares. Une fréquence de l'ordre de 1 à 2 incidents pour 100 000 colis semble dérisoire, mais néanmoins inacceptable et doit être pris en compte systématiquement. Chaque évènement a conduit à une analyse d'incident et de risque qui a permis de modifier et d'améliorer encore plus les contenants et les processus, donc d'une façon générale, la sécurité.

Avec l'augmentation du risque terroriste, le détournement de tels transports à des fins malintentionnées a fait l'objet d'une analyse approfondie des services de sécurité de l'état. Mais les produits radiopharmaceutiques sont des colis bien peu efficaces, compte tenu de leur période et de leur activité pour de tels actes. Le risque associé à une dissémination ou à une réutilisation est quasi nul. Tout au plus subsistera un effet psychologique du fait de l'absence de connaissance en ce domaine du public et des journalistes.

VI. Les radiopharmacies

Tous les produits expédiés à l'hôpital ne sont pas livrés prêts à l'emploi. Quelques manipulations et vérifications sont nécessaires, si ce n'est que d'ajuster la dose qui va être injectée. En revanche, certains produits nécessitent une production finale sur le site. C'est le cas de tous les produits technétiés livrés en « kits froids » et qui doivent être marqués sur place avec le technétium issu du générateur. Dans le service de médecine nucléaire, c'est le rôle du radiopharmacien que de terminer cette préparation. Il devient le producteur final. En respectant les mêmes règles de sécurité et de qualité que celles imposées à l'industrie, le radiopharmacien va fabriquer chaque matin les différentes solutions à injecter. Le kit froid contient tous les réactifs qui permettent, une fois combinés avec la quantité adéquate de technétium issu du générateur, de former le radiopharmaceutique attendu. Cette étape se résume la plupart du temps à un simple mélange, éventuellement une agitation sous léger chauffage, suivi d'un contrôle de qualité, mais l'ensemble des étapes doit suivre un protocole très strict. Le radiopharmacien devient localement le garant de la reproductibilité de cette dernière étape et de la qualité du produit final.

Les quantités de matières mises en jeu sont tellement faibles que des traces d'air sont suffisantes pour fausser un résultat. Toutes les matières mises en œuvre sont stériles mais la stérilité du produit final dépend également de la qualité du manipulateur. Enfin, chaque manipulation est différente dans la mesure où elle doit être adaptée à la quantité et à la concentration en Technétium issu du générateur.

Le travail du radiopharmacien ne se limite pas à la reconstitution des kits technétiés, mais comme ces produits sont les plus utilisés, ceux-ci représentent la plus grande partie de son travail. Il doit par contre être capable de répondre à toutes les demandes en provenance des services de médecine nucléaire et vue la diversité des isotopes mis en jeu, son domaine de connaissance est relativement vaste. L'arrivée récente des kits de thérapie, va diversifier et compliquer son champ d'action. En particulier, tous les services actuels ne sont pas équipés pour manipuler des activités aussi importantes et certains laboratoires

devront être améliorés au niveau protection du personnel. Des autorisations spécifiques devront être demandées, service par service. Dans certains pays, en France notamment, le gouvernement s'est récemment donné les moyens pour mettre en place un système de contrôle et de surveillance de ces unités hospitalières.

Le patient à l'hôpital

Difficile pour le profane d'identifier un service de médecine nucléaire à l'hôpital ! Combien de malades cardiaques ressortent d'une scintigraphie sans avoir réalisé qu'on leur a injecté une substance radioactive ? Pourtant, les trèfles, symboles de radioactivité, sont omniprésents, ainsi que les éléments de protection pour le personnel (sas, vitres, murs, seringues plombées, chambres individuelles).

Il est vrai que la procédure est à peine plus contraignante qu'une injection de produit de contraste pour un examen de rayons X… et la douleur limitée à celle de l'introduction de l'aiguille. Après injection pourtant (surtout en thérapie), les patients deviennent source de radioactivité, et ce jusqu'à élimination totale de la substance (par décroissance ou élimination biologique). Pour les rassurer, on met à leur disposition des documents expliquant la procédure, les risques et les quelques règles à respecter, en particulier celle d'utiliser les toilettes dédiées de l'hôpital afin de ne pas contaminer l'environnement. La majorité de la substance étant éliminée dans les urines, l'établissement est équipé de cuves spéciales vidées uniquement lorsque la décroissance des déchets a ramené le niveau de radioactivité au seuil autorisé.

En imagerie, les quantités injectées sont si faibles que l'hospitalisation est inutile. Pour le personnel soignant déjà très exposé, il est même préférable que le patient rentre chez lui. D'autant plus qu'aucune précaution particulière n'y est demandée et que la dose transmise à son entourage est quasi négligeable par rapport à la radioactivité ambiante. Mais elle peut rester détectable quelques jours tout au plus… Uriner dans une rivière dans les heures qui suivent une scintigraphie peut donc mettre en alerte les détecteurs de radioactivité très sensibles d'une centrale nucléaire à proximité ! De toutes manières, les radionucléides utilisés en médecine nucléaire ayant des demi-vies très courte, la disparition de la radioactivité se fait naturellement dans les heures et les jours qui suivent l'injection ou l'absorption.

En thérapie, on préfèrera l'hospitalisation et l'isolation, surtout par rapport au personnel soignant, laissant le médicament et la nature faire son œuvre. La durée du séjour à l'hôpital restera directement liée au radionucléide utilisé et à la dose injectée.

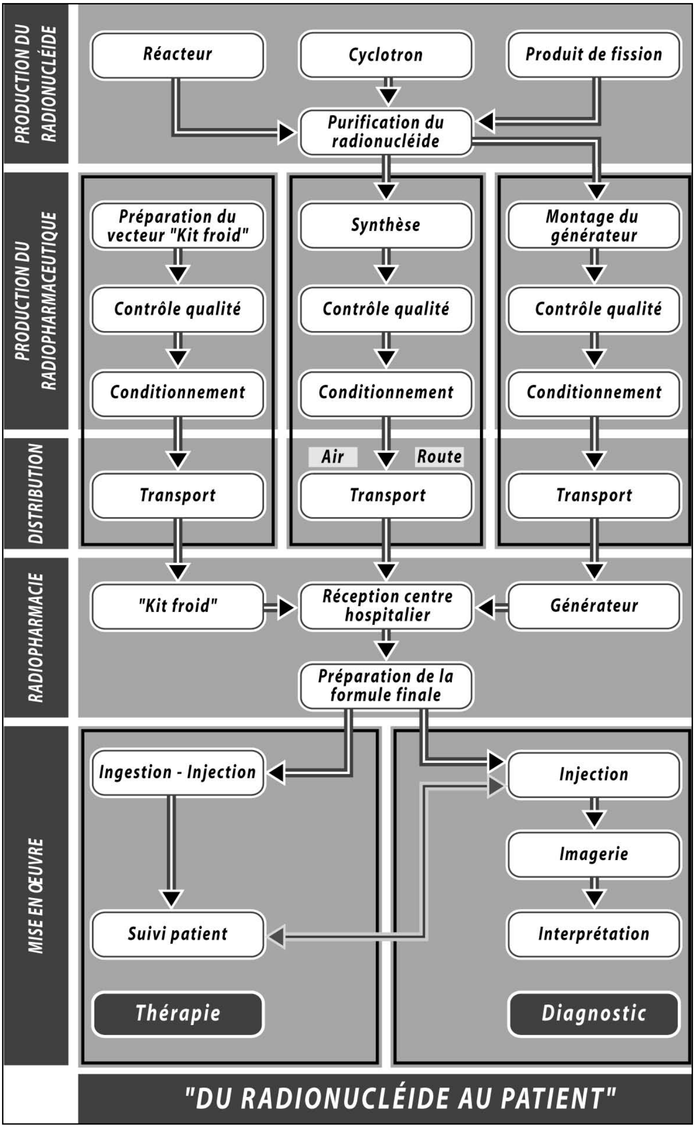


Figure 14. La mise à disposition d'un médicament radiopharmaceutique, qu'il soit de diagnostic ou de thérapie, nécessite la production initiale d'un radionucléide qui sera transformé en un radiopharmaceutique dans un environnement industriel soumis aux critères de qualité pharmaceutique et de sûreté nucléaire, puis conditionné et transporté vers l'hôpital tout en respectant ces mêmes standards. La contrainte des courtes périodes rajoute une difficulté supplémentaire qui n'accepte aucune déviation dans ce schéma sous peine de perdre le produit pour cause de retard.

VII. Les centres de médecine nucléaire en France

Le marché mondial des produits d'imagerie, toutes techniques confondues, représentait en 2002 environ 4,5 milliards d'euros de chiffre d'affaires. Parmi les 800 millions de clichés réalisés, environ 120 millions nécessitaient l'injection d'un produit. Environ 28 millions de patients ont pu bénéficier d'une image de médecine nucléaire utilisant des produits radioactifs pour un montant de 1,7 milliards d'euros.

Les sociétés qui se répartissent le marché des agents de contraste (RX, IRM et US) et de médecine nucléaire sont peu nombreuses. Six sociétés se partagent plus de 90 % du marché : Amersham Health (repris récemment par General Electric), Bracco, Tyco Healthcare (Mallinckrodt Imaging), Schering, Bristol-Myers Squibb Medical Imaging (précédemment Dupont) et Guerbet. Les cinq premières sont, dans le désordre, également les principaux producteurs de produits radiopharmaceutiques. Quelques plus petites sociétés se sont spécialisées dans certains produits, voire un seul, le FDG, mais ne rivalisent pas, d'un point de vue chiffre d'affaires avec les grands cités plus haut : AAA, Cyclopharma, IBA, Jason…

Environ 200 centres publics et privés sont autorisés, en France, à manipuler des matières radioactives dans le but de les injecter à l'homme. Ces centres, répartis entre les Centres Hospitaliers Universitaires, les Centres de Lutte contre le Cancer, les Centres Hospitaliers Généraux et les Cliniques Privées, sont équipés pour la manipulation de matières radioactives non scellées (solutions injectables, gélules) et disposent de lits dédiés dans des chambres isolées (murs en plomb, circuit d'élimination des déchets appropriés). En moyenne, chaque service de médecine nucléaire dispose de deux gamma-caméras.

Un centre TEP est un centre de médecine nucléaire disposant d'une ou de plusieurs caméras dédiées pour l'imagerie par émission de positons. Chaque centre est rattaché à un site de production de Fluor 18 (cyclotron) accessible pour la livraison en moins de deux ou trois heures, quel que soit le moyen de transport considéré.

Les centres de production, donc les cyclotrons sont implantés de façon à ce que l'ensemble du territoire soit couvert. Aujourd'hui la

limitation du nombre de patients traités serait plutôt liée au nombre de caméras et à leur accessibilité.

Dix centres de production de fluor sont opérationnels à fin 2005 : **Orsay** (Paris), couvrant l'Ile-de-France et le sud de Paris, **Sarcelles** (Paris) pour la région parisienne Nord, le nord de la France, **Rennes** pour toute la région Grand Ouest de Brest au Mans et de Cherbourg à Nantes, **Lyon** et **Saint Genis** (Genève) pour la région Rhône-Alpes, **Nancy**, pour le Grand Est couvrant Metz, Strasbourg, Reims avec une possibilité de livrer l'Allemagne, **Toulouse** pour le Grand Sud et éventuellement l'Espagne, **Nîmes** pour le Sud Est, **Nice** pour la Côte d'Azur, **Bordeaux** pour le Sud-Ouest.

Les centres de **Clermont-Ferrand**, **Lille** et **Tours** sont en cours de construction ou de demande d'autorisation de mise en route. D'autres projets sont à l'étude. Parmi ceux en discussion, le cas de la Corse n'a pas encore trouvé de solution, et en attendant les patients seront sans doute traités dans un des centres de la Côte d'Azur. De plus, un site est en construction à la **Réunion** (opérationnel en 2008) et il est sérieusement envisagé d'en construire un autre à la **Martinique**.

Dans un texte daté du 22 décembre 2001, l'indice de besoin national de caméras capables de détecter des rayonnements bêta plus (TEP) a été fixé à un appareil pour un million d'habitants sur l'ensemble du territoire. Une soixantaine de caméras est donc en cours d'installation ou pour certains déjà installés et la plus grande partie des autorisations a été accordée. Ce chiffre qui a été porté à 75 en début d'année 2004, puis à 80 à l'automne 2005, est à rapprocher du nombre de cyclotrons opérationnels en Allemagne (20) et de leurs caméras dédiées (80), montrant clairement le retard qu'avait pris la France dans ce domaine.

La médecine nucléaire est très peu connue du grand public. C'est en grande partie dû au fait que l'utilisation du nucléaire même pour le médical a peu bénéficié de publicité. Les patients connaissent cette technologie le plus souvent au travers d'une seule modalité, la scintigraphie myocardique. Peu de ces malades font le lien entre la technologie utilisée et la radioactivité. Contrairement à l'IRM, l'Imagerie par Résonance Magnétique, nom officiel de la RMN, Résonance Magnétique Nucléaire, autre technique d'imagerie

médicale mais non radioactive, il n'a pas été jugé opportun de supprimer le mot nucléaire. Apparemment, l'utilisation de ce mot n'est pas préjudiciable à la médecine nucléaire.

Les médecins nucléaires ne voient que peu d'intérêt à faire de la publicité pour leur technologie. Sauf pour les services privés qui ont un souci de rentabilité, les médecins nucléaires ne sont pas dans le besoin de chercher de nouveaux clients, car leurs salles d'attente ne désemplissent pas. Les patients mesurent ce degré de saturation au travers des délais d'attente qui leurs sont attribués pour leurs rendez-vous.

Les contraintes pour le patient sont effectivement liées au manque d'équipement, au manque de personnel, et souvent, pour accélérer le processus, les malades se voient proposer une autre modalité qui ne répondra pas forcément au même besoin d'information diagnostique.

Les décisions gouvernementales prises récemment vont pouvoir améliorer la situation d'ici à quelques années. Il restera néanmoins à résoudre le problème du nombre de médecins nucléaires en cours de formation. Les responsables actuels de services de médecine nucléaire sont, pour près de la moitié, en droit de demander leur départ à la retraite dans les dix à quinze années à venir, et compte tenu du nombre d'étudiants intéressés par cette spécialité, le renouvellement n'est pas assuré.

Résumé

Les produits radiopharmaceutiques sont constitués d'une fraction non radioactive, le **vecteur**, associée à un radionucléide. Les vecteurs sont préparés de façon classique par toutes les méthodes imaginables de synthèse chimique ou biologique.

Les radionucléides peuvent être obtenus de diverses manières :

– synthèse directe au moyen d'un **cyclotron** dédié ;

– extraction à partir d'un **générateur**, lui-même chargé d'un isotope parent issu de cyclotron ou de réacteur ;

– purification de substance radioactive issues d'un **réacteur** ;

– revalorisation des déchets nucléaires d'autre origine (fission).

Avant d'être commercialisés, les radiopharmaceutiques sont soumis à des contrôles de qualité très stricts, en fait identiques à ceux imposés à tous médicaments.

La complexité de la mise en œuvre de radiopharmaceutiques est surtout liée à la période des radionucléides et nécessite une infrastructure et une logistique bien particulière, qui est encore plus complexe quand il s'agit de distribuer des produits fluorés dont la demi-vie est inférieure à deux heures.

L'infrastructure nécessaire à l'administration de radiopharmaceutiques en milieu hospitalier est tout aussi élaborée. Tous ces milieux sont soumis à des contrôles réguliers, aussi bien pour préserver la sécurité biologique que nucléaire et nécessite l'emploi de personnel hautement qualifié.

La technologie est promise à un bel avenir mais ne se développera qu'au fur et à mesure de l'implantation de nouvelles caméras et de nouvelles chambres de traitement.

Perspectives

Avec l'arrivée des premiers traitements de radiothérapie vectorisée efficaces, le monde de la médecine nucléaire entre dans une nouvelle dimension. À l'exception de l'utilisation très confidentielle en traitements palliatifs de la douleur, de la radiosynoviorthèse et de celui, très efficace, des cancers de la thyroïde, les outils de médecine nucléaire étaient jusqu'à présent orientés vers l'imagerie de diagnostic. Au cours des dernières années, l'arrivée d'outils d'imagerie mixtes et la combinaison de techniques de diagnostic différentes, mais complémentaires, a donné un nouvel essor à cette technologie permettant de mieux définir une pathologie, de mieux suivre les patients, mais surtout de mieux orienter les traitements. Une nouvelle voie s'ouvre également avec l'arrivée de la médecine personnalisée pour laquelle l'imagerie aura un très grand rôle à jouer. La vérification de l'adéquation d'une thérapie pour un sous-groupe de patients devient bien plus facile avec ces nouveaux outils au travers de la sélection plus aisée de ces patients garantissant une meilleure efficacité du traitement.

I. Les outils d'imagerie mixtes

En combinant les outils d'imagerie nucléaire avec des outils conventionnels, le problème de la localisation plus difficile des petites tumeurs par scintigraphie est facilement contourné. Depuis l'été 2000, les constructeurs d'appareils d'imagerie médicale ont mis au

service des médecins de nouveaux outils permettant d'obtenir à la fois une image fonctionnelle et une image anatomique en trois dimensions. Dans les années antérieures, les chercheurs avaient essayé de compenser ce manque de résolution des images de scintigraphie en réalisant deux scanners consécutifs l'un après injection d'un traceur radioactif, puis l'autre utilisant des techniques de radiologie ou d'imagerie par résonance magnétique. Bien que le traitement informatique des données ait fait un bond considérable, la difficulté que représentait la superposition des images de patients qui avaient été déplacés d'une table à l'autre entre deux acquisitions, limitait cette technique à des applications de recherche et restait totalement disproportionnée du point de vue mise en œuvre pour la routine. L'arrivée de scanners mixtes TEMP/TDM (*SPECT/CT* en anglais) ou TEP/TDM peut être considérée comme une véritable révolution dans ce domaine. Les outils mixtes TEMP/IRM ou TEP/IRM en cours de développement pourraient apporter d'autres avantages réels.

Aujourd'hui, quatre grandes sociétés dominent le marché mondial de l'équipement d'imagerie médicale : General Electric (sa filiale diagnostic General Electric Medical Systems), premier constructeur mondial avec plus du quart du marché et intéressé par tous les domaines d'imagerie, Philips Medical Systems, leader de la technologie numérique, avec 15 % du marché mondial de l'imagerie et surtout leader dans le domaine de l'IRM, Siemens, premier constructeur européen et couvrant 19 % du marché mondial et Toshiba, plus orienté vers les réseaux plus spécialisés dans les rayons X. Des sociétés plus petites qui tentaient de rivaliser avec les quatre géants sur des créneaux particuliers se sont fait absorber récemment les unes après les autres. En octobre 2003, General Electric a pris le contrôle de Amersham Health, leader du marché mondial des produits d'imagerie, créant ainsi le premier groupe capable de proposer à la fois les outils et les produits d'imagerie. D'autre part, Siemens a pris le contrôle de CTI et PetNet, sociétés spécialisées dans la production de cyclotrons et gérant le plus grand réseau américain de production de FDG.

II. Les traitements individualisés

Le rôle du médecin consiste à identifier la pathologie, à en déterminer l'origine et à combattre le mal pour obtenir la guérison du malade, ou du moins le soulager. Il est capable de faire un diagnostic sur la base de ses connaissances et de son expérience et avec l'aide des outils qui sont mis à sa disposition. Ces outils ont évolués au cours du temps et lui permettent d'être de plus en plus précis dans son analyse. L'accroissement des connaissances a contribué à la création de spécialités de plus en plus pointues, un seul homme n'étant plus capable à lui seul à maîtriser l'ensemble des connaissances de la biologie humaine et de la médecine.

De nos jours, à chaque diagnostic, donc à chaque pathologie, correspond un traitement spécifique. Les maladies elles-mêmes ont pu être subdivisées en sous-classes auxquelles correspond un protocole thérapeutique.

Néanmoins, bien que ces protocoles aient pu démontrer leur efficacité sur de grands groupes, il existe toujours certains patients qui sont réfractaires au traitement recommandé.

La non réponse de ces patients à un certain traitement est liée à certaines résistances ou absence de réactivité inhérente à leur patrimoine génétique. De même qu'il existe des populations qui se transmettent des maladies de génération en génération, d'autres individus se transmettent leur résistance à certaines agressions externes. Les processus métaboliques diffèrent également d'une population à l'autre et certains patients métabolisent plus rapidement que d'autres les drogues qui leur sont administrées, les rendant moins efficaces. Ces différences individuelles sont directement liées à un héritage génétique.

Le patient cancéreux réfractaire à un premier traitement se verra proposer après quelques semaines d'essais inefficaces un deuxième traitement, voire un troisième encore plus tard. Pendant tout ce temps, le cancer continuera d'évoluer et quand sera administré le traitement adéquat, il sera peut-être trop tard pour qu'il soit efficace. Il devient donc urgent de trouver une méthode permettant de déterminer bien à l'avance si le patient sera un « répondeur » positif ou

non à un traitement spécifique, avant même de le lui administrer. C'est le rôle de tests théranostiques. Ce mot formé d'une combinaison des termes thérapie et diagnostic, pourrait être traduit par diagnostic et sélection d'un patient en vue d'une thérapie particulière. Alors que l'objectif du diagnostic est de déterminer la maladie dont souffre un patient, le théranostic devrait permettre de sélectionner le traitement le mieux adapté pour conduire le plus rapidement possible à la guérison.

Le concept va même plus loin. En fonction de la réponse au test théranostique, il devrait être possible de prédire les chances de guérison par un traitement spécifique, calculer les doses exactes et faire le suivi du patient en cours de rémission. Le traitement devient alors individualisé car il est directement lié au patrimoine génétique du patient.

En 1999, l'herceptine, produit utilisé dans la thérapie du cancer du sein, a été le premier exemple d'un traitement basé sur ce concept. L'administration américaine n'a donné l'autorisation de commercialiser ce produit qu'à la condition qu'il soit appliqué aux seules patientes ayant montré la présence de récepteur à l'herceptine car dans ce seul cas, le traitement avait une efficacité. Tout ceci est encore loin de la sélection des patients sur la base de leur patrimoine génétique, mais cet exemple a suffit de montrer qu'en se limitant à une sous-population l'efficacité du traitement était quasiment garantie. À l'inverse, les non répondeurs au test doivent se trouver d'autres méthodes thérapeutiques, mais évitent de perdre du temps avec un protocole incluant l'herceptine.

L'industrie pharmaceutique en général ne progresse que lentement dans ce domaine pour la simple raison que la sélection de sous-groupes de patients conduira inévitablement à une réduction de la population à traiter et donc à un chiffre d'affaire réduit. Les investissements étant les mêmes, quelle que soit la taille du groupe de patients visés, ce n'est pas dans cette direction que se tourneront les investissements des grands groupes. En revanche, de petites sociétés pourront plus facilement se lancer dans cette bataille, sous le couvert de traitements dits orphelins (voir ci-dessous), moins onéreux au développement.

La médecine nucléaire a un rôle intéressant à jouer dans ce domaine. Avant même de viser la sélection des patients sur la base de leur patrimoine génétique – l'ADN ou l'ARN pourraient évidemment être visualisés par des substances marquées – il est possible d'envisager la visualisation de la répartition de petites quantités de substances sur les sites à traiter. Si le patient ne présente pas une distribution idéale, ce n'est pas la peine de lui infliger un traitement inefficace. L'imagerie nucléaire, permettant de sélectionner ainsi un sous-groupe de patients, peut être considérée également comme une méthode théranostique. Associer les produits théranostiques aux diagnostiques et aux thérapeutiques, dans le cadre de la législation sur les drogues orphelines ouvre une voie royale à la médecine nucléaire. Il reste à trouver un industriel de la pharmacie qui ait le courage de s'y lancer. Le nouveau conglomérat qui s'est créé en 2003 par le rachat de Amersham Health (fabricant de produits d'imagerie) par General Electric (producteur de matériels d'imagerie) semble s'orienter vers cette voie prometteuse.

III. Maladies orphelines et drogues orphelines

Compte tenu du coût de développement élevé pour un nouveau médicament, et du caractère peu philanthrope des industriels de la pharmacie (et surtout de leurs actionnaires), le législateur a dû mettre en place un système incitant certains laboratoires à s'intéresser à des maladies moins rentables. Ces maladies dites orphelines ne touchent effectivement qu'une très faible partie de la population, et mettre des moyens financiers dans ce domaine n'a d'intérêts que s'il existe une garantie minimale de retour sur investissement. Depuis plusieurs années, un texte de loi spécifique permet aux industriels américains de bénéficier de certains avantages tels que l'exclusivité du marché s'ils mettent sur le marché un médicament correspondant à la définition d'une drogue dite orpheline. Plus récemment, une loi similaire a vu le jour en Europe, sous l'impulsion de Simone Veil, et sous la responsabilité de Annie Wolf, et a pu être mise en place en janvier 2000.

Un médicament devient orphelin s'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie affectant moins de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté européenne, soit s'il est destiné au traitement d'une maladie grave ou invalidante et qu'il est peu probable qu'il sera commercialisé en absence de mesure d'incitation. Il est évident que ce médicament doit en plus prouver un bénéfice certain par rapport aux traitements connus. En France, toute maladie touchant moins de 30 000 personnes rentre dans le cadre de cette définition. Mais ce texte concerne également des maladies très rares en France mais qui affectent des millions de personnes en Afrique et pour lesquelles les efforts de recherche sont très limités du fait de la non-solvabilité des clients, patients et pays concernés.

Compte tenu des coûts de développement d'un médicament, la thérapie d'une maladie orpheline ne pourra être qu'extrêmement chère et un soutien des politiques devient incontournable.

Les dossiers de nouveaux médicaments déposés dans le cadre de cette procédure bénéficient d'un traitement accéléré, de frais de redevance réduits, voire nuls, et d'une exclusivité de commercialisation pendant dix années. De plus, le contenu du dossier est allégé par rapport à un dossier de médicament visant une population plus large. Le dossier est centralisé, c'est-à-dire que son application est immédiatement étendue à tous les états membres européens. Les médicaments orphelins peuvent bénéficier d'autres mesures d'incitation prises au niveau local ou européen, pour promouvoir la recherche, le développement et leur mise sur le marché et l'Agence européenne s'est engagée à assister les sociétés au cours du développement de leur produit et dans la constitution de leur dossier. Plus particulièrement des mesures d'aide à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises ont été mises en place.

Les premières demandes traitées par l'Agence européenne du médicament depuis la mise en vigueur de ces textes concernent des médicaments destinés à des maladies génétiques conduisant à des mortalités précoces, du traitement de la mucoviscidose, de certains cancers rares, des maladies pour lesquelles l'unique option thérapeutique réside dans une greffe et surtout de cancers pour lesquels tous les traitements connus ont échoué.

Ces derniers exemples deviennent intéressants dans le cadre de la radiothérapie métabolique. Non seulement la médecine nucléaire est en train de démontrer qu'elle est capable dans certains cas de compenser les déficiences des thérapies classiques, mais la nouvelle législation devrait lui permettre d'accélérer le processus de mise sur le marché de produits innovants, car l'ensemble des indications concernées entre dans le cadre des maladies orphelines.

Il est vrai qu'à ce jour l'application thérapeutique des techniques de médecine nucléaire est limitée par l'environnement dans lequel celles-ci doivent être conduites. Pour peu qu'il soit possible de démontrer à plus grande échelle que cette technique peut se substituer à la chimiothérapie par exemple, il est évident que les applications dépasseront le cadre fixé par la législation sur les maladies orphelines. Le législateur a également prévu ce cas et permet de revenir en arrière, reprenant le cadre du développement d'un médicament classique. Compte tenu du marché élargi, l'industriel est supposé percevoir des bénéfices supérieurs aux prévisions initiales et disposera des moyens de financer des études complémentaires, permettant de minimiser un risque pour les patients qui augmente proportionnellement avec l'accroissement de la population.

Cette loi devrait favoriser le développement des produits de médecine nucléaire par de petites sociétés qui ne visent pas le marché mondial au sens large.

IV. Limitations éthiques et réglementaires

1 Réglementation et administration

Les produits radiopharmaceutiques sont des médicaments qui cumulent à la fois les contraintes du domaine pharmaceutique et celles du domaine du nucléaire. D'une part, il est nécessaire de développer, produire et mettre à disposition des médecins et des patients, un produit dont l'efficacité et la qualité pharmaceutique et biologique sont garanties. D'autre part, il faut pouvoir assurer une production, une distribution et l'administration d'une substance

radioactive tout en protégeant l'environnement et le personnel en contact indirect. En conséquence, deux autorités administratives distinctes, dépendant de deux ministères indépendants, ont le devoir et le pouvoir de contrôler le respect de règles spécifiques à tout moment. Ces contrôles ne s'appliquent pas seulement au niveau des développeurs, producteurs et transporteurs, mais également au niveau des utilisateurs, c'est-à-dire des médecins hospitaliers et des radiopharmaciens. En particulier, ces administrations sont chargées de vérifier l'adéquation entre les autorisations qu'elles attribuent avec la formation du personnel à l'utilisation de radioisotopes, cette dernière étant gérée par un troisième ministère. La législation concernant les produits pharmaceutiques est contraignante, celle du radiopharmaceutique encore plus.

2 Effets indésirables et toxicité

À chaque prise de médicament, et pas seulement pour le radiopharmaceutique, est lié un danger potentiel pour le patient. Le médecin qui connaît les limites des produits qu'il administre, a pour rôle de minimiser ce risque tout en poussant le traitement de façon à favoriser la guérison. La plupart des médicaments sont des produits extrêmement nocifs utilisés à des doses pour lesquelles cette toxicité ne se voit pas. Dans certains cas, certains effets secondaires qui sont en réalité la partie visible des effets toxiques, sont tolérés. La chimiothérapie, traitement extrêmement agressif pour l'ensemble de l'organisme, n'est malheureusement efficace qu'aux doses développant également des effets secondaires importants tels que nausées et vomissements, pertes de cheveux et troubles gastriques, mais surtout aplasie médullaire (arrêt de la production de cellules sanguines). Réduire les doses pour réduire les effets secondaires se traduirait par une réduction d'efficacité, et donc un risque plus important encore pour le patient. En attendant l'arrivée de chimiothérapies encore plus spécifiques et moins traumatisantes, de nombreux traitements palliatifs de ces effets secondaires ont été développés. À ce niveau de besoin thérapeutique, les effets secondaires observés sont acceptés par les médecins et tolérables pour les patients.

Pour les radiopharmaceutiques, le risque est double. Le patient subit d'une part la toxicité du vecteur équivalente à celle décrite pour les produits pharmaceutiques et d'autre part les effets liés à la radiotoxicité. Compte tenu des quantités de matières actives extrêmement faibles injectées dans le patient, la toxicité du vecteur ne joue plus aucun rôle, sauf peut-être dans les phénomènes allergisants. Par voie de conséquence, les développeurs de nouveaux radiopharmaceutiques ont les moyens d'accélérer leur processus de recherche sans trop s'attarder sur les problèmes de toxicité inhérente au vecteur. Ils peuvent même utiliser comme base les molécules écartées par l'industrie pharmaceutique pour leur trop haute toxicité.

Dans tous les cas, la radiotoxicité sera à prendre en considération au premier degré. Les chercheurs se concentrent de plus en plus sur le même petit groupe de radionucléides, dont les caractéristiques radiotoxiques commencent à être bien établies ou du moins, dont les doses à ne pas dépasser sont connues.

Comme pour la chimiothérapie, les doses plus élevées ont des conséquences sur l'individu non négligeables et conduisent également à des modifications de formule sanguine, jusqu'à l'aplasie médullaire. Cependant, les radiothérapies externes ou métaboliques ne s'accompagnent que très rarement d'effets indésirables. Tout au plus, il a pu être observé quelques troubles digestifs et une sensation de brûlure au point d'injection. La médecine nucléaire de thérapie a le grand avantage de présenter une morbidité liée au produit très limitée pour les patients. Pour une analyse diagnostique, l'hospitalisation est rarement demandée, en tout cas elle n'est pas liée à la méthode d'imagerie, mais au traitement ou à la surveillance du patient.

3 Extension de la posologie et des indications

La quantité pour injection livrée au médecin est légèrement supérieure à celle qui sera administrée au patient. Du fait de la décroissance, la dose au départ de l'usine ou de la radiopharmacie est beaucoup plus forte et tient compte de l'heure d'injection théorique. Avant application et connaissance de l'heure réelle de

l'administration, le médecin nucléaire devra calibrer cette dose pour s'assurer qu'il sera injecté au patient ce qui lui a été prescrit. Une erreur de dosage ou de manipulation à mettre sur la responsabilité du radiopharmacien ou du médecin est aussi à prendre en considération.

Par mesure de précaution, mais sans preuve à l'appui, les enfants et les femmes enceintes sont exclus des diagnostics impliquant des isotopes. Néanmoins, dans des cas extrêmes, les enfants subissent des radiothérapies et, s'il n'est pas trop tard, il est préférable de proposer aux femmes enceintes un avortement avant l'intervention. En fait, ces questions que se posent les médecins ne sont pas différentes quand il s'agit d'appliquer une chimiothérapie a un enfant ou une femme enceinte.

Les décrets concernant les doses limites de radioactivité annuelle à ne pas dépasser ne s'appliquent pas aux patients. Il est bien évident que tout examen doit être justifié du point de l'indication et de l'appareillage utilisé. Le bénéfice attendu doit très largement excéder le risque à long terme et en particulier tenir compte des possibilités d'apparition de cancers nouveaux. C'est une des raisons pour laquelle les traitements thérapeutiques s'adressent prioritairement aux malades pour lesquels aucune autre alternative n'existe.

Limiter les irradiations inutiles reste cependant prioritaire. Le choix de la dose délivrée doit rester suffisant pour ne pas compromettre le résultat du diagnostic ou l'efficacité de la thérapie. Comme pour la chimiothérapie, les radiothérapeutes et médecins nucléaires travailleront en limite de toxicité dans un souci d'efficacité maximale et de risques réduits. Dans ce but, ils sont prêts à accepter certains effets secondaires passagers.

V. Politique et législation

Radiologues et médecins nucléaires revendiquent une certaine autonomie dans leur secteur. Encore faudrait-il être capable de bien définir les domaines de compétences de chaque spécialiste. La situation se complique quand budget et investissements font partie de la

discussion. À priori les radiologues, implantés depuis plus longtemps et chargés de l'Imagerie par Rayons X et par Résonance Magnétique, pourraient prétendre à couvrir l'ensemble du secteur diagnostic. Les médecins nucléaires, spécialisés dans un domaine très pointu, chargés de veiller à toutes les conséquences de l'utilisation de produits radioactifs, se considèrent plus comme des praticiens évaluant le degré d'avancement d'une maladie que de simples techniciens chargés d'appliquer une technologie. Malheureusement, leur budget de fonctionnement est l'un des plus faibles de l'hôpital et le nombre d'hôpitaux équipés de services de médecine nucléaire est très réduit également. Une complication supplémentaire s'ajoute avec l'arrivée des produits de radiothérapie métabolique qui pourraient faire partie du domaine du radiothérapeute. Malheureusement celui-ci, bien que spécialiste du nucléaire, n'est autorisé qu'à utiliser le rayonnement au départ d'une source interne ou externe, mais scellée. La radiothérapie métabolique n'ayant, comme nous l'avons vu, des applications précises que dans certains domaines comme l'oncologie ou la rhumatologie, est prescrite par des oncologues, des hématologues ou des rhumatologues qui s'empressent de considérer la médecine nucléaire comme une unité de service.

Le médecin nucléaire n'a pas la formation, ni l'expérience de l'oncologue. L'oncologue n'a pas les connaissances de l'utilisation de matériaux radioactifs. Le radiothérapeute n'a pas les autorisations pour injecter un produit radioactif et le radiologue ne s'intéresse à priori qu'aux techniques de diagnostic. Ils sont condamnés à travailler en équipe. Les services hospitaliers dans lesquels la médecine nucléaire a réussi à se développer sont ceux où ces spécialistes s'entendent plus particulièrement et où chacun a réussi à trouver sa place et démontrer son utilité sans vouloir pour autant gérer l'autre service.

Le budget annuel d'un médecin nucléaire est prévu pour un certain nombre d'analyses en cardiologie et en oncologie, mais serait épuisé en quelques semaines s'il le dépensait en produits de thérapie. Les oncologues et les hématologues disposent des médicaments les plus chers pour leurs chimiothérapies et pourraient à l'avenir faire

de substantielles économies en substituant certaines chimiothérapies par des radiothérapies, mais ne sont pas encore suffisamment formés ou plutôt informés à ces techniques. Il reste quelques années pour améliorer au niveau hospitalier la répartition budgétaire, mais cela ne pourra se faire que si le ministère de la santé fixe de nouvelles règles qui en fin de compte seraient particulièrement profitables à la fois au patient et au budget de l'état.

Sur fond de limitations budgétaires dans les dépenses de santé et réorganisation des services, la seule alternative pour tous ces spécialistes consiste à mettre en place une vraie coopération et un vrai travail d'équipes multidisciplinaires. On verra apparaître, d'ici quelques années, des centres de très bonnes réputations, spécialisés en radiothérapie métabolique. Ce sont ceux qui auront réussi à créer autour d'un responsable fédérateur et charismatique, qu'il soit oncologue, radiologue, radiothérapeute, médecin nucléaire ou directeur d'hôpital, une équipe efficace dans le traitement des cancers par toutes les nouvelles techniques.

Ce phénomène n'est pas typiquement français et d'autres pays comme l'Allemagne se battent aussi avec le nombre croissant de spécialités médicales qui ne fait que cloisonner les hôpitaux et limite les succès du travail d'équipe. L'administration européenne est en train de s'intéresser de plus près à ce problème et il ne serait pas surprenant de voir paraître sous peu des textes réglementant au niveau européen la répartition par secteurs spécialisés des compétences nécessaires dans un hôpital.

VI. Futur

Depuis la démonstration réelle de son efficacité, il y a de cela cinquante ans, la médecine nucléaire a progressé par paliers. Les années cinquante jusqu'au milieu des années soixante ont montré l'efficacité thérapeutique de l'Iode 131 et du Phosphore 32 sous des formes chimiques simples de type sels. En parallèle, le Technétium 99m a fait son apparition et certains dérivés, en particulier des pyrophosphates, ont permis de démontrer l'utilité de cet isotope en

imagerie. Les quinze années qui ont suivi ont vu la mise au point d'autres dérivés du Technétium 99m sous forme de complexes organiques, de colloïdes, de macro-aggrégats et de sels permettant d'obtenir des images spécifiques d'organes et de tissus. À partir des années quatre-vingt, la chimie du technétium a pu évoluer de telle manière que des substances utilisables en perfusion de tissus spécifiques ont permis de montrer le fonctionnement de certains organes, le cœur, le cerveau et le rein en particulier. Dans les années quatre-vingt-dix, la recherche s'est orientée vers le ciblage de groupes de cellules. Au travers de cette nouvelle approche, des substances qui se concentrent spécifiquement dans certains tissus ont été identifiées et permettent de localiser une certaine classe de cellules. Ce n'est que très récemment que les chimistes ont proposé de substituer les isotopes d'imagerie par des isotopes de thérapie sur des molécules complexes pour détruire les cellules sur lesquelles s'étaient fixées ces molécules. Il aura fallu une dizaine d'année pour faire la preuve de l'efficacité de ces produits. Nous ne sommes donc qu'au début de cette révolution thérapeutique. Le début de ce siècle a vu l'apparition d'une nouvelle classe de produits thérapeutiques qui montrent une réelle efficacité clinique dans le traitement des cancers. D'autres produits sont en cours de développement, à différents stades, et pourraient voir le jour dans la décennie à venir. Deux facteurs principaux vont décider de l'évolution de cette technologie qui demande des équipements spécifiques : les moyens financiers et humains accordés à ce domaine de la médecine pour son développement auprès des patients et l'accueil qui lui sera donné au niveau des médecins oncologues (aspect concurrentiel), des politiciens (aspect démagogique) et du public (aspect sécuritaire). Les patients eux-mêmes, bénéficiaires directs de la technologie, sont les seuls moteurs, groupes de pression, qui permettront, à court terme, de faire évoluer plus rapidement ce domaine.

Pour des raisons de coût, de nombre limité de centres agréés et surtout de la méconnaissance de cette technologie, la radiothérapie métabolique a été confinée dans un rôle de dernier espoir. Les études cliniques en cours impliquant les nouveaux produits ne sont censées s'adresser dans un premier temps qu'aux patients

réfractaires aux thérapies dites standard (chimiothérapie et radiothérapie externe). Les résultats des dernières années et la mise sur le marché de nouveaux produits efficaces, comblant les lacunes de la chimiothérapie, vont sans doute donner un coup de fouet aux développements dans ce domaine. Il faudra néanmoins encore beaucoup de temps pour voir apparaître une gamme de produits nouveaux. Pas à pas, la radiothérapie métabolique passera du traitement des cancéreux incurables et en fin de vie au traitement de deuxième intention, puis s'ils en font la preuve, pourraient même se substituer à certains protocoles de chimiothérapie. Chaque étape doit être démontrée. Une étude sur des patients atteints de lymphome non-hodgkinien est déjà en cours aux États-Unis. Les patients engagés dans cette étude se voient proposer un traitement par un produit radioactif alors qu'ils n'ont subit aucune chimiothérapie précédemment. Les résultats ne sont pas attendus avant 2007.

En oncologie, le critère de référence est la survie. Ce critère est facile à mesurer quand le médecin ne s'intéresse à des patients qui n'ont plus que quelques mois à vivre. Il suffit de compter les malades encore en vie deux ou trois années après le traitement et de comparer ce nombre au groupe témoin pour prouver l'efficacité du traitement. Si l'étude consiste à traiter des patients dont l'espérance de vie dépasse l'année, ce n'est plus deux années qu'il faudra attendre mais au moins cinq avant de rendre un verdict. De plus, ces études se limiteront toujours à un sous-groupe de malades atteints d'un cancer bien défini. La thérapie personnalisée devient de plus en plus évidente.

Ces études n'ont pas encore commencé et les premiers qui pourront en bénéficier sont les patients qui acceptent d'y participer. Si l'une d'entre elles doit se mettre en place en 2006, il ne faut pas espérer avoir une autorisation de commercialisation pour le produit testé avant 2012 ou 2014. Dans le même temps, il faut espérer que d'autres produits passeront le stade de la première étape et seront commercialisés pour d'autres indications.

Les produits de radiothérapie métabolique vraiment efficaces commencent à peine à apparaître sur le marché. Ils sont les précurseurs

de produits sur lesquels sont basés de grands espoirs et ils entreront sous peu en compétition avec les produits de chimiothérapie à l'avantage des patients. Les exemples décrits dans les chapitres précédents se sont essentiellement concentrés sur les anticorps marqués, pour plus facilement décrire les avantages mais aussi les contraintes liées à cette technologie. D'autres pistes devraient conduire à l'introduction dans les hôpitaux de nouveaux produits et de nouvelles technologies dans la dizaine d'années à venir.

Glossaire

Activité (radiologique) : grandeur représentant le nombre de désintégrations par seconde au sein d'une matière radioactive, exprimée en becquerels.

Activité spécifique : grandeur correspondant au rapport de l'activité de ce radionucléide sur la masse totale de l'élément présent. Quand le radioisotope est présent à l'état pur, même en solution extrêmement diluée, on parlera d'une solution de radioisotope sans **entraîneur** (*carrier free*). Elle est exprimée en becquerels par unité de masse.

Acquisition : enregistrement de l'ensemble des rayonnements accumulés au cours d'un temps prédéfini pour en obtenir une image.

Affinité : propriété d'une substance à se lier à un récepteur ; c'est la mesure de la force de la liaison.

ALARA : *As Low As Reasonably Achievable* – aussi basse que raisonnablement possible. Ligne de conduite de radioprotection en matière de gestion du personnel travaillant sous rayonnements ionisants.

Alpha (α) (rayonnement alpha) : particule émise par un radioisotope et formée d'un noyau d'hélium contenant deux protons et deux neutrons, potentiellement utilisable en thérapie du fait de son fort potentiel ionisant.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

Auger (électrons) : électron de faible énergie émis de la surface d'un atome, mais doté d'un pouvoir ionisant à faible distance et donc utilisable en thérapie.

Becquerel (Bq) : unité de radioactivité égale à une désintégration par seconde. Le becquerel remplace l'ancienne unité curie, un curie équivalant à 37 milliards de becquerels.

Bêta moins (β^-) (rayonnement bêta moins) : particule émise par un radioisotope et formée d'un électron chargé négativement, utilisable en thérapie du fait de son potentiel destructeur.

Bêta plus (β^+) (rayonnement bêta plus) : particule émise par un radioisotope et formée d'un électron chargé positivement (positon), un anti-électron instable, qui dès qu'il rencontre un électron chargé négativement s'annihile pour émettre deux photons gamma se dirigeant exactement à l'opposé l'un de l'autre, donc utilisable en imagerie. Ce rayonnement pourrait éventuellement être utilisé en thérapie.

Brachythérapie : méthode d'irradiation interne par mise en place temporaire ou permanente d'implants radioactifs. Exemples : grains radioactifs marqués à l'Iode 125 dans les tumeurs prostatiques, fils d'iridium dans les tumeurs du sein, patch de Phosphore 32.

Concentration spécifique : grandeur qui détermine le taux de substance radioactive par unité de volume. Elle est exprimée en becquerels par unité de volume.

Contamination : contact physique avec dépôt entre une matière radioactive et une surface, une matière ou une personne. La personne contaminée est irradiée aussi longtemps que la matière active n'a pas pu être éliminée ou que la radioactivité ne soit réduite naturellement.

CT (*Computerized Tomography*) **scan** : imagerie par coupes permettant une reconstitution tridimensionnelle ; nom anglais de la tomodensimétrie.

Curie (Ci) : Le curie équivaut à la radioactivité émise par un gramme de Radium 226 pur, une des premières matières radioactives naturelles disponibles et isolées au début du siècle dernier. En principe, cette unité ne devrait plus être utilisée depuis les années 1980 car elle a été remplacée par le becquerel.

Curiethérapie : *voir Radiothérapie interne.*

Décroissance : réduction du taux de radioactivité au cours du temps.

Demi-vie : demi-vie radioactive, *voir Période radioactive*. On parle aussi de demi-vie biologique qui correspond au temps au bout duquel la moitié d'une quantité de substance est dégradée ou éliminée d'une cellule par un processus biologique.

Dose absorbée : quantité d'énergie communiquée lors d'une absorption de rayonnement à la matière par kilogramme, exprimée en grays.

Dose efficace : dose équivalente corrigée du coefficient de pondération propre aux tissus irradiés (0,05 pour la thyroïde, 1 pour le corps entier) exprimée en sieverts.

Dose équivalente ou équivalent de dose : dose absorbée corrigée d'un coefficient de pondération propre aux rayonnements (1 pour les rayonnements X, bêta et gamma, 20 pour les alpha), exprimée en sieverts ; grandeur utilisée en radioprotection pour tenir compte de la différence d'effet biologique des divers rayonnements.

Dosimétrie : étude et mesure des radiations absorbées.

Effets secondaires ou **effets indésirables** : dérèglements de l'état de santé de toute nature non liés à la maladie principale, mais plus souvent au traitement lui-même. Exemple : maux de tête, problèmes gastriques, nausées et vomissements, pertes des cheveux, modification de la formule sanguine, consécutifs ou parallèles à une chimiothérapie.

EMEA : *European Medicines Agency* ; agence européenne du médicament, située à Londres.

FDA : *Food and Drug Administration*, autorité américaine de santé, équivalent de l'ancienne Agence du Médicament française, devenue AFSSaPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

FDG – Fludeoxyglucose : substance marquée au Fluor 18, la plus fréquemment utilisée pour le diagnostic basé sur la méthode de Tomographie par Émission de Positons. Analogue radiomarqué du glucose qui permet de visualiser les cellules consommatrices de glucose, telles que les cellules tumorales.

Galénique : étude de la méthode d'administration d'un médicament.

Gamma (γ) : rayonnement de longueur d'onde plus faible que les rayons X émis par certains radionucléides et de très forte énergie, utilisable pour l'imagerie de diagnostic.

Générateur : outil de production d'un radioisotope par décroissance d'un radioisotope parent duquel il est séparé régulièrement par un moyen physique (filtration sur colonne, extraction).

Gray (Gy) : unité de dose absorbée correspondant à un joule par kilogramme. L'ancienne unité de dose absorbée est le rad sachant qu'un gray vaut 100 rads.

Ionisant (rayonnement) : rayonnement électromagnétique ou corpusculaire capable de produire directement ou indirectement des ions (atomes ou molécules de charge électrique positive ou négative) lors de son passage à travers la matière. Cette transformation des molécules est considérée comme destructrice et induisant une modification biologique. Les rayons X et γ sont considérés comme peu ionisants comparés aux β et surtout aux α.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, autre nom de la Résonance Magnétique Nucléaire médicale.

Irradiation : exposition aux rayonnements, sans contact physique avec la matière radioactive, à ne pas confondre avec contamination pour laquelle il y a transfert de matière radioactive. Sortie du champ radioactif, la personne ne subit plus les effets du rayonnement.

Isotope : tous les atomes dont les noyaux ont le même nombre de protons forment un même élément chimique. Les éléments naturels sont au nombre de 92 auxquels il faut rajouter 17 éléments artificiels. Pour un nombre de protons donné, lorsque le nombre de neutrons diffère, on se trouve en présence de variants d'éléments chimiques appelés isotopes. Dans la plupart des cas, seules quelques formes sont stables, les autres instables sont appelés radioisotopes ou radionucléides. Parmi les 109 éléments connus à ce jour, 28 n'existent que sous forme instable, c'est-à-dire radioactive. C'est le cas de l'uranium, du plutonium et du radium, mais aussi du technétium Plus de 2000 radionucléides sont connus.

Kit froid : précurseur non radioactif d'un radiopharmaceutique contenant tous les éléments permettant de reconstituer instantanément ce médicament par simple addition d'une solution du radionucléide.

Ligand : molécule unie à l'atome central et qui confère à l'ensemble des propriétés particulières telles qu'une meilleure solubilité ou qu'un meilleur pouvoir d'absorption par les cellules.

Marquage : méthode de fixation chimique d'un radioisotope sur une molécule non radioactive.

Marqueur : entité (simple ou complexe) qui du fait de son rayonnement ou de sa couleur peut être suivie dans un système biologique complexe.

Neutron : particule élémentaire neutre (non chargé électriquement), constituant du noyau de l'atome avec le proton.

Neutronothérapie : radiothérapie externe utilisant un faisceau de neutrons.

Nocebo : effet néfaste sur un traitement non lié à une substance active, mais essentiellement à une perception non contrôlée inconsciente du patient. Opposé de l'effet placebo.

Nucléide : noyau atomique.

Oncologie (ou cancérologie) : science médicale couvrant le domaine de la prévention, de la détection et du traitement des cancers.

Période biologique : temps au bout duquel une cellule ou un tissu a éliminé la moitié de la quantité présente d'une molécule par un mécanisme biologique de métabolisation suivi d'excrétion.

Période effective : période radioactive corrigée de la période biologique permettant de savoir pendant combien de temps un composé radioactif ingéré ou injecté génère un effet sur l'organisme (ou un certain type de cellule ou de tissu).

Période *radioactive* : temps au bout duquel la moitié des atomes d'un élément radioactif initialement présents a disparu par transformation spontanée. La période, appelée aussi demi-vie, varie d'un radionucléide à l'autre, mais est une constante physique précise pour un radioisotope donné et n'est influencée ni par la température, ni par la pression.

Placebo : substance présentée sous forme de médicament, qui ne contient aucun élément actif et qui pourtant peut avoir un effet thérapeutique sur le patient. Par extension, on appelle effet placebo, tout effet positif sur l'évolution d'une maladie non liée à une substance active. Un effet négatif, opposé, est appelé nocebo.

Positon : *voir Bêta plus – Positron* est le terme anglais.

Posologie : dosage et modalités d'administration d'un médicament.

Proton : particule élémentaire chargée positivement, constituant du noyau de l'atome avec le neutron.

Protonthérapie : méthode de radiothérapie externe utilisant un faisceau de protons.

Rad : *voir Gray.*

Radiation : faisceau de particules ou d'ondes invisibles émis par une source.

Radiation intra-cavitaire : émission de rayons à partir d'une source placée à l'intérieur d'une cavité : utérus, gorge.

Radiation intra-opérative : irradiation au cours d'une opération chirurgicale.

Radical libre : espèce chimique très réactive qui contient un électron en surnombre et qui est à l'origine de transformations chimiques ultérieures.

Radioactivité : propriété de certains radionucléides d'émettre spontanément des particules (électrons, protons, neutrons, noyaux) et/ou un rayonnement γ ou X.

Radiochimie : chimie des matières incorporant un élément radioactif.

Radiochimique : substance radioactive non destinée à une utilisation humaine.

Radiochimiste : chimiste spécialisé dans la fabrication de substances radioactives. Donc dans le domaine de la médecine nucléaire, un spécialiste du développement du marquage et dans le domaine de la physique nucléaire, un spécialiste de la chimie des radionucléides.

Radioélément : élément dont tous les isotopes sont radioactifs comme par exemple ceux de la famille du plutonium ou de l'uranium (terme souvent utilisé à tort à la place de radionucléide ou radioisotope).

Radioisotope : isotope instable se dégradant au cours du temps en émettant un rayonnement (*voir radionucléide*).

Radiologiste : spécialiste de l'imagerie aux rayons X.

Radionucléide : noyau atomique radioactif. Deux radionucléides comparés entre eux sont appelés radioisotopes s'ils appartiennent à la même famille d'atomes (ex : les radioisotopes de l'iode tels que Iode 123, 124 ou 131) et radionucléides dans les autres cas. Le mot pluriel « radioisotopes » est fréquemment utilisé à tort pour désigner l'ensemble des radionucléides.

Radiopharmaceutique : médicament radioactif destiné à un diagnostic ou à une thérapie de médecine nucléaire.

Radiopharmacie : laboratoire, principalement localisé dans un hôpital, équipé de telle façon que des substances radioactives prêtes à être injectées à un patient puisent y être manipulées.

Radiopharmacien : pharmacien hospitalier spécialisé dans le marquage et la manipulation de préparations radiopharmaceutiques devant être administrées à l'homme.

Radiophysicien : physicien spécialiste de la manipulation et de la production de radionucléides.

Radiothérapeute : médecin spécialisé dans le traitement par radiothérapie externe. Dès que le produit radioactif est injecté à l'homme, la responsabilité est confiée au médecin nucléaire.

Radiothérapie : méthode de thérapie (traitement d'une maladie) basée sur l'utilisant de rayonnements, quels qu'ils soient (rayons X, alpha, bêta, neutrons…).

Radiothérapie externe : méthode de thérapie par irradiation au moyen d'une source externe au patient (cobaltothérapie). Domaine du radiothérapeute.

Radiothérapie interne : méthode de thérapie par irradiation au moyen d'une source radioactive scellée insérée dans une cavité naturelle ou implantée de façon temporaire ou permanente dans les tissus. Synonyme de Curiethérapie. Domaine du radiothérapeute.

Radiothérapie métabolique : méthode de thérapie par irradiation sélective d'une zone ciblée par une molécule participant au métabolisme et marquée avec un radioisotope, et injectée au patient. Domaine du médecin nucléaire.

Radiothérapie vectorisée : terme plus général et englobant la radiothérapie métabolique. Cette technique de médecine nucléaire consiste à traiter un tissu spécifique de l'organisme par un rayonnement ionisant provenant d'une concentration d'une substance participant à un mécanisme biologique des cellules considérées (le vecteur) à laquelle est greffée un radionucléide adéquat.

Rayonnement : processus de transmission d'énergie sous forme corpusculaire (particules α, β…) ou électromagnétique (lumière visible, ultraviolet, infrarouge, X, γ…).

Rayons alpha (α) : *voir alpha.*

Rayons gamma (γ) : *voir gamma.*

Rayons X ou RX : rayonnement lumineux invisible de faible longueur d'onde, produit par une substance radioactive et capable de traverser la matière.

Rem : *voir sievert.*

Scanner : outil d'imagerie utilisant les rayons X ou gamma permettant de découper virtuellement en sections (scans) le volume analysé.

Scintigraphie : méthode d'imagerie basée sur l'enregistrement des rayonnements γ émis par une substance injectée à l'homme et qui s'est concentrée dans un organe ou un tissu particulier (cœur, thyroïde, os…).

Sievert (Sv) : unité de dose équivalente, c'est-à-dire une dose corrigée de l'effet ionisant du rayonnement (pour les rayonnements X, β et γ ; 1 Sv = 1 Gy). Anciennement était utilisé le rem, sachant qu'un sievert équivaut à 100 rems.

Source : origine d'un rayonnement. Par extension, la substance radioactive elle-même.

Source scellée : substance radioactive contenue dans un boîtier étanche, irradiante, mais non contaminante. Les implants utilisés en radiothérapie interne sont des sources scellées.

Spécifique – spécificité : se dit des molécules qui ne se fixent qu'à un seul type de cellule ou de récepteur.

SPECT : *Single Photon Emission Computed Tomography* autre nom de la TEMP.

TDM : abréviation de Tomodensimétrie.

TEMP : Tomographie par Émission Mono-Photonique, terme français pour la *SPECT*.

TEP : Tomographie par Émission de Positons.

Tomodensimétrie (TDM) : imagerie par coupes permettant une reconstitution tridimensionnelle ; en anglais *Computed Tomography* – CT. La TDM à rayons X est aussi appelée tout simplement Scanner X.

Tomographie : radiographie qui permet d'obtenir une image nette d'un seul plan de coupe.

Traceur : molécule ou atome existant à l'état de trace et qui peut être suivie « à la trace » à l'aide d'outils de détection du fait de sa radioactivité.

US : Ultrason-Sonographie.

Vecteur : substance chimique qui a la propriété d'être reconnue par certaines macromolécules présentes sur des tissus (récepteur, enzyme…) et sur laquelle est greffée une autre substance toxique ou radioactive dans un but thérapeutique ou diagnostique.

Pour en savoir plus

Blanc D., *La chimie nucléaire*, Presses Universitaires de France, Collection « Que sais-je ? » n° 2304 (1987).

Camilleri J.-P., Coursaget J., *Pionniers de la radiothérapie*, EDP Sciences (2005).

Comet M., Vidal M., *Radiopharmaceutiques – Chimie des radiotraceurs et applications biologiques,* EDP Sciences (1998).

Lambert G., *Une radioactivité de tous les diables – Bienfaits et menaces d'un phénomène naturel… dénaturé*, EDP Sciences, Collection « Bulles de sciences » (2004).

Najean Y., *Médecine Nucléaire*, Ellipse (1990).

Radvanyi P., *Les rayonnements nucléaires*, Presses Universitaires de France, Collection « Que sais-je ? » n° 844 (1995).

Rubinstein M., Laurent E., Stegen M., *Médecine nucléaire : manuel pratique*, De Boeck Université (2000).

Tubiana M., *Le cancer*, Presses Universitaires de France, Collection « Que sais-je ? » n° 11 (2003).

Tubiana M., Dautrey R., *La radioactivité et ses applications*, Presses Universitaires de France, Collection « Que sais-je ? » n° 33 (1997).

Tubiana M., Lallemand J., *Radiobiologie et radioprotection*, Presses Universitaires de France, Collection « Que sais-je ? » n° 2439 (2002).

Table des matières